

**Die Untersuchung der gastrointestinalen Motilität
bei Patienten mit Durchfallerkrankungen
mit Hilfe eines Magnetischen Markermonitorings**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Silke Pätzold

geboren am 28. Oktober 1983 in Meerane

Gutachter

1. Prof. Dr. Andreas Stallmach, Jena
2. PD Dr. Winfried Meissner, Jena
3. Prof. Dr. Peter Layer, Hamburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06. Dezember 2011

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BMI	Body Mass Index
CAI	Clinical Activity Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankung
cpm	cycles per minutes; Frequenzangabe
CU	Colitis Ulcerosa
ENS	Enterisches Nervensystem
ICC	Interstitielle Zellen nach Cajal
m	median
MAGMA	Magnetisches Markermonitoring
MC	Morbus Crohn
MMC	Migrating Motor Complex
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
Tab	Tabelle

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Zusammenfassung</i>	3
2	<i>Einleitung und Zielstellungen</i>	5
2.1	Diagnostische Verfahren zur Untersuchung der Dünndarmmotilität	5
2.2	Magnetisches Markermonitoring	7
2.3	Interdigestive Motilität und myoelektrische Aktivität	8
2.4	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	11
2.5	Infektiöse Durchfallerkrankungen	14
2.6	Ziele und Fragestellungen	15
3	<i>Methodik</i>	16
3.1	Untersuchungsverfahren	16
3.2	Probanden und Patienten	18
3.3	Messversuche	22
3.4	Datenerfassung <i>MagMa</i> Analyseprogramm	23
3.5	Statistische Auswertung	25
4	<i>Ergebnisse</i>	26
4.1	Vorbetrachtungen	26
4.2	Weg – Zeit – Betrachtungen	27
4.3	Frequenzmessungen	30
4.4	Phasen der schnellen Kapsel – Vorwärtsbewegungen	32
4.5	Korrelationsanalysen	37
5	<i>Diskussion</i>	42
5.1	Vorbetrachtungen	42
5.2	Frequenzanalysen des Dünndarmes	44
5.3	Morbus Crohn – Patienten zeigen veränderte Phasen der schnellen Kapsel – Vorwärtsbewegungen	45
5.4	Diarrhoe wird hauptsächlich im distalen Dünndarm generiert	47
5.5	Die Kapselpassage im oberen Dünndarm ist bei Durchfallerkrankungen nicht signifikant gesteigert	49
5.6	Korrelationsanalysen	50
5.7	Einfluss der Krankheitsaktivität bei Colitis Ulcerosa – Patienten	52
5.8	Schlussfolgerungen	53
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	55
7	<i>Anhang</i>	67
7.1	Aktivitätsindizes der Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	67
7.2	Danksagung	69
7.3	Ehrenwörtliche Erklärung	70
7.4	Lebenslauf	71

1 Zusammenfassung

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden häufig unter Diarrhoen und Bauchschmerzen. Nach bisherigen Erkenntnissen lassen sich die Symptome hauptsächlich auf Permeabilitätsstörungen und Barriereveränderungen der entzündeten Darmschleimhaut zurückführen. Nicht selten werden auch Obstipationen und Stuhlunregelmäßigkeiten in Phasen der Remission angegeben.

Die akuten Symptome bei Patienten mit infektiösen Durchfallerkrankungen werden bisher ebenfalls mit vermehrtem Wassereinstrom ins Lumen und Mukosaschäden begründet.

Diagnostische Maßnahmen finden sich meist in der Nutzung von bildgebenden Verfahren. Veränderten Motilitätseigenschaften bei Durchfallerkrankungen wurde in der Vergangenheit wenig Beachtung geschenkt. Ein wichtiger Grund war die technische Umsetzung zur Erfassung gastrointestinaler Bewegungsformen.

Mit dem Magnetischen Markermonitoring (MAGMA) können strahlenfrei Motilitätsmuster im Verdauungstrakt gemessen und analysiert werden. Die Ingestion einer magnetischen Kapsel ermöglicht durch ihre passive Bewegung die Erfassung von Muskelkontraktionen der Darmwand. Mit Hilfe von Sensoren und einem Messprogramm kann der Marker kontinuierlich auf seinem Weg durch den Magen-Darmtrakt geortet werden. Physiologisch bekannte Eigenschaften der interdigestiven Motilität mit elektrischer Kontrollaktivität - *slow waves* und aboral gerichteten Bewegungen werden erfasst.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der gastrointestinalen Motilität bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn bzw. Colitis Ulcerosa) oder einer akuten infektiösen Diarrhoe und die Erfassung möglicher Veränderungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Weiterhin war der Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und den Motilitätseigenschaften zu ermitteln.

Es erfolgte die Untersuchung von 20 gesunden Probanden ohne gastrointestinale Vorerkrankungen als Kontrollgruppe. Die Gruppe der Patienten bildete sich aus 10 Morbus Crohn -, 10 Colitis Ulcerosa - und 7 an akutem Durchfall – Erkrankten. Eine Einteilung des aktuellen Schweregrades wurde mit dem *CDAI nach Best* und dem *CAI nach Rachmilewitz* ermöglicht. Die Messungen erfolgten nüchtern und in Rückenlage. Die Kapselpassage wurde über mindestens eine Stunde nach Magenausgang bis großzügig über die Flexura Duodenojejunalis hinaus aufgezeichnet. So konnten

verschiedene anatomische Darmanteile untersucht werden.

Während der gesamten Untersuchung wurde kontinuierlich eine Grundbewegung des Markers gemessen. Im Magen wurde die Kapsel ca. 3 mal pro Minute (cpm) und im Dünndarm ca. 9-12 mal pro Minute bewegt. Dies entspricht der jeweils physiologischen elektrischen Kontrollaktivität. Es konnte bestätigt werden, dass auch auf *slow waves* eine Muskelkontraktion folgt.

Die Morbus Crohn – Patienten im „aktiven“ Zustand zeigten im Dünndarm eine signifikant langsamere Schrittmacherfrequenz als die Patienten in Remission. Das deutet auf eine Beeinträchtigung im *Migrating Motor Complex (MMC)* hin, welcher die regulierte Abfolge von *slow waves* und starken Kontraktionen definiert. Auch die einzeln betrachteten schnellen Vorwärtsbewegungen der Kapsel waren in dieser Gruppe unstrukturiert und in ihrer Verteilung im Vergleich zu den anderen Gruppen verändert.

Bei den Morbus Crohn – Patienten in Remission und den Colitis Ulcerosa – Patienten fiel eine tendenziell langsamere Kapselpassage im oberen Dünndarm auf. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Literatur beschrieben. Bei einer Störung der potentialbildenden Zellen durch wiederholte entzündliche Zustände können die Motilitätsmuster reduziert sein, was Beschwerden in den Ruhephasen der Erkrankung erklärt. Im Zustand eines aktiven Schubs treten Barriereverluste und Sekretionsstörungen hinzu, die Durchfall bedingen.

Patienten mit einer infektiösen Diarrhoe präsentierten beschleunigte Motilitätsmuster. Es gab zunehmend nach distal mehr schnelle Vorwärtsbewegungen der Kapsel. Dies deutet auf häufigere Kontraktionen hin, die der Eliminierung der Pathogene und Toxine dienen.

Ein Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Bewegungseigenschaften des Dünndarmes war ausschließlich bei den Colitis Ulcerosa – Patienten zu ermitteln. Um so aktiver die Erkrankung, desto mehr schnelle Vorwärtsbewegungen der Kapsel waren zu messen und desto kürzer war ihre Passagezeit. Diese Ergebnisse weisen auf Motilitätsveränderungen des gesamten Darmes bei der Colitis Ulcerosa hin.

Die Studie zeigte Veränderungen in der Motilität bei Personen mit Durchfallerkrankungen. Auch sich in Remission befindende Patienten mit einer gesicherten chronisch entzündlichen Darmerkrankung präsentierten Auffälligkeiten in der Motilität. In der Kombination mit lokalen Schleimhautschäden kann die Pathophysiologie der Symptomentstehung besser verstanden werden.

Das MAGMA bietet sich zukünftig zur Diagnostik von funktionellen Darmerkrankungen an. Weitere Untersuchungen zur sicheren Definition von „gesund“ sollten folgen, um bestimmte pathologische Eigenschaften bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden zu identifizieren.

2 Einleitung und Zielstellungen

Im Jahre 1898 wurden erstmalig von Walter Cannon Röntgenstrahlen zur Darstellung von Bewegungen im Verdauungskanal genutzt. Damit war er der „Urvater“ der Untersuchungen zur gastrointestinalen Motilität. Trotz damaliger spektakulärer Ergebnisse waren die Kenntnisse über die Nebenwirkungen einer solchen Diagnostik sehr gering. Nach anfänglichen Strahlenschäden seiner Hände und des Gesichtes verstarb W. Cannon an den Folgen einer Leukämie (Szurszewski 1998).

Nun begann bei geweckter Neugier und klinischem Bedarf die weitere Erforschung der Bewegungsmuster im Magen-Darm-Trakt, denn ihre Störungen verursachen einen großen Leidensdruck. Wiederkehrende Durchfälle, Obstipationen und Bauchschmerzen führen letztlich zu einer Verminderung der Lebensqualität.

Die Endoskopie und Bildgebung stellen gute und sichere Untersuchungsmöglichkeiten in der Diagnostik von organisch bedingten Magen-Darm-Erkrankungen dar. Diese Techniken finden jedoch nur geringe Anwendung bei funktionellen Veränderungen wie z. B. dem Reizdarmsyndrom, weil Motilitätsstörungen bisher schwer erfasst werden können. Deshalb ist es wichtig, nicht invasive Diagnoseverfahren zu entwickeln und zu standardisieren, um auch motorische Abweichungen aufzudecken.

2.1 Diagnostische Verfahren zur Untersuchung der Dünndarmmotilität

Es existieren verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten zur Diagnostik der Dünndarmmotilität. Dabei ist es schwierig, eine Trennung zwischen Magen und Darm zu erreichen und es werden meist komplette gastrointestinale Messungen durchgeführt.

Den Goldstandard zur Bestimmung der motorischen Funktionen des oberen Dünndarmes stellt die Manometrie dar (Malagelada et al. 2008, Vu et al. 2008, Cammilleri et al. 2008). Ein oral eingeführter und mit Elektroden besetzter Katheter kann qualitative und quantitative Druckamplituden aufzeichnen (Stanghellini et al. 2000, Scott et al. 2006). Allerdings ist dies eine invasive und aufwendige Methode, die ihre Grenzen in der eingeschränkten Beurteilbarkeit des Jejunums und Ileums findet (Grybäck et al. 2002).

Als weitere Standardmethode gilt die Szintigrafie. Mit der Gabe von radioaktiv markierten Speisen kann vor allem die Magenentleerung sowie der Dünndarm- und Dickdarmtransit beurteilt werden

(Parkmann et al. 1995, Bonapace et al. 2000, Kim et al. 2000). Dies stellt zwar eine nicht invasive, aber dennoch strahlenbelastende und aufwendig auszuwertende Methode dar (Miller et al. 1997). Um die Zeit der Magenbeteiligung zu umgehen, können radioaktiv markierte Stoffe intravenös appliziert werden. Der hepatobiliäre Abtransport bietet die isolierte Betrachtung ab dem Duodenum (Grybäck et al. 2002).

Auch die funktionelle Magnetresonanzbildgebung sowie die Sonografie können Auskunft über die Anatomie, die intraluminale Verteilung und den Transport von Speisen geben. Eine ausführliche Betrachtung des gesamten Dünndarmes sowie eine detaillierte Analyse der motorischen Aktivitäten ist jedoch nicht möglich. (Kusunoki et al. 2000, Faas et al. 2001, Stein und Wehrmann 2006, Haruma et al. 2008).

Weiterhin kann ein Lactulose-Atem-Test genutzt werden. Dabei wird die aufgenommene Lactulose durch Darmbakterien metabolisiert und die entstehenden Wasserstoffverbindungen gelangen in den Blutstrom. Anschließend werden sie über die Lunge abgegeben. Diese gemessenen Werte geben eine Aussage über den oro-caecalen Transit. Jedoch wurde herausgefunden, dass die Lactulose selbst einen Effekt auf die Transitzeit hat, was diesen Test als alleinige diagnostische Methode nicht befähigt (Miller et al. 1997, Castiglione et al. 2001).

Mit dem Elektroenterogramm bietet sich eine nicht invasive Methode, die elektrischen und mechanischen Aktivitäten des Darmes über die Hautoberfläche abzuleiten. Allerdings gibt es große Störungen durch Atembewegungen, motorische Artefakte und die Herzaktion (Garcia-Casado et al. 2005, Ye et al. 2006).

Ähnlich genaue Analysen der elektrischen Potentiale bieten äußerst invasive, an Menschen schwer durchführbare Messungen mit direkter Implantation von Elektroden am Darm (De Ponti et al. 1988, Stam et al. 1995, Van Schelven et al. 2002).

Insgesamt erwies es sich als vorteilhaft, bestehende diagnostische Methoden simultan oder in zeitlicher Abfolge zu nutzen, um genauere Ergebnisse zu erzielen sowie die jeweiligen Leistungen der Verfahren zu potenzieren (Miller et al. 1997, Faas et al. 2001, Rispo et al. 2005).

2.2 Magnetisches Markermonitoring

Um die gastrointestinalen Bewegungen belastungsarm zu untersuchen, wurde das Magnetische Markermonitoring MAGMA entwickelt. Die Grundidee bestand aus der Ingestion eines umhüllten Magneten und die extrakorporale Aufzeichnung seiner Magnetfeldänderung bei Durchwanderung des Verdauungskanal. Das Ziel war eine indirekte Abbildung der motorischen Gegebenheiten im Gastrointestinaltrakt aufgrund der Aufzeichnung von Kapselbewegungen (Weitschies et al. 1997, Guignet et al. 2006). Die resultierenden Motilitätseigenschaften sollen Standardvorlagen für Gesunde schaffen sowie im diagnostischen Bereich bei funktionellen Erkrankungen ihren Platz finden (Andrä et al. 2000, Stathopoulos et al. 2005). Ebenso spielt der Gedanke einer präzisen Medikamentenfreigabe durch Entmagnetisierung der Kapsel eine zukünftige Rolle (Weitschies et al. 2001).

In der vorliegenden Studie wurden gesunde Probanden und deren Motilitätseigenschaften im Nüchternzustand untersucht. Anschließend erfolgte ein Vergleich mit Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn bzw. Colitis Ulcerosa) oder einem infektiösen Durchfall leiden.

Mit dem MAGMA ist es möglich, kleinste Kontraktionen während der Markerpassage im Verdauungstrakt nicht invasiv zu erfassen. Es existieren auch anders konstruierte Messgeräte, denen ein sich im dreidimensionalen Raum befindlicher Magnet zu Grunde liegt (Weitschies et al. 2005, Schiller et al. 2005).

Minimale und extrem schwache biomagnetische Felder können mit sogenannten *SQUID* „*Superconducting Quantum Interference Device*“ - Sensoren erfasst werden. Nach anfänglichen Störungen durch die Eigendynamik der inneren Organe wurden mit einer Vermehrung der Auflösungskanäle genauere Ergebnisse mit minimal räumlicher und zeitlicher Abweichung erzielt (Weitschies et al. 1997, 2001). Aufgrund des hohen logistischen Aufwandes durch Kühlung dieser Sensoren mit flüssigem Helium oder Stickstoff blieben die *SQUID* – Sensoren nur zu Studienzwecken in Gebrauch. Auch die hohen Kosten sowie eine starke Empfindlichkeit mit notwendiger Abschirmung des Gerätes wären im Klinikalltag nicht praktikabel (Andrä et al. 2000, Corà et al. 2006).

Eine Verminderung der Empfindlichkeit (z. B. durch Fahrstühle oder Krankenhausbetten) sowie eine Anpassung an räumliche Temperaturen und Reduzierung der Kosten ist mit den *Magnetoresistiven* - oder *Hall* – Sensoren erreicht worden (Weitschies et al. 2005, Stathopoulos et al. 2005). Dabei eignen sich die *Magnetoresistiven* – Sensoren am besten, weil die benötigte Kapsel

eine angenehm zu schluckende Größe aufweist und dennoch sehr genaue Ergebnisse ermöglicht.

Nachdem der Marker ingestiert wurde, wird das ihn umgebende magnetische Streufeld ausgewertet und damit seine Position bestimmt. Die Kapsel entspricht einem unverdaulichen Nahrungsteil und es kann zu jeder Zeit der Aufenthaltsort bestimmt werden. Weiterhin ist es möglich, die Geschwindigkeiten und Frequenzen, mit denen der Marker bewegt wird, aufgrund der Änderung seines Magnetfeldes zu bestimmen. Diese Ergebnisse bieten Rückschlüsse auf die gastrointestinale Motilität.

Bereits bei vorangehenden Messungen mit ähnlichen Systemen konnten bekannte Schrittmacherfrequenzen im Magen von 3 cpm (cycles per minute) (Corà et al. 2006) und im Dünndarm von 9,5 – 10,8 cpm (Stathopoulos et al. 2005) ermittelt werden. Das bedeutet, dass der Magnet ca. 3 mal bzw. ca. 10 mal in der Minute durch Kontraktionen bewegt wurde.

Um dieses Gerät auf seine Zuverlässigkeit zu testen sowie Motilitätseigenschaften zu untersuchen, wurde 2008 eine Studie mit simultaner Elektrogastrografie veröffentlicht (Schöne 2008). Dabei ergab sich eine signifikante Gleichheit beider Verfahren und damit eine hohe Validität des MAGMA. Weiterhin erfolgten Korrelationsanalysen zwischen den Bewegungsmustern und dem Geschlecht sowie dem Body Mass Index (BMI). Da keine Abhängigkeiten auffielen, wurde auf eine erneute Untersuchung des Zusammenhanges mit diesen Parametern verzichtet.

2.3 Interdigestive Motilität und myoelektrische Aktivität

Wenn sich der Verdauungstrakt in einer Nüchternphase befindet, lassen sich regelmäßig wiederkehrende Kontraktionsmuster erkennen. In dieser sogenannten *interdigestiven Motilität* ist durch zyklische myoelektrische Aktivität der *Migrating Motor Complex (MMC)* die grundlegende Motilitätsform (Dooley et al. 1992, Rexroth 2005). Erstmals im Jahre 1969 von Szurszewski beschrieben, ist er in drei Phasen einteilbar und bewegt sich mit seinem typischen Muster nach aboral. Dabei kann der Ursprung der rhythmischen myoelektrischen Aktivität im Magen, im Duodenum oder Jejunum liegen (Barnert und Wienbeck 1996, Luiking et al 1998). Eine Zykluslänge ist im Mittel mit 90 – 200 Minuten definiert (Weißbrodt 1992, Schippers 1997). Danach beginnt das Kontraktionsmuster von vorn. Dabei existiert eine starke Variabilität zwischen verschiedenen Individuen sowie innerhalb einer Person zu verschiedenen Messzeitpunkten (Dooley et al. 1992).

Phase I ist durch ein nahezu vollständiges Ausbleiben von Kontraktionen charakterisiert und dauert

ca. 5 – 20 Minuten.

Phase II besteht aus sporadisch auftretender und unterschiedlich starker Muskelaktivität. Sie stellt den zeitlich längsten Anteil mit 10 – 40 Minuten dar.

Phase III zeigt einen intensiven Schub von stärkster, regelmäßiger und rhythmischer Kontraktilität. Sie wird als Aktivitätsfront bezeichnet und beansprucht mit 3 – 10 Minuten die kürzeste Zeit im *MMC* (Summers and Soffer 1992, Husebye 2002). In dieser Phase kommt es durch die kräftigen Bewegungen zu einer vollständigen Entleerung des Magens von unverdaulichen Speiseresten und Magensäften. Aufgrund der Fähigkeit einer mechanischen Reinigung von Magen und Duodenum, wurde die Phase auch *interdigestiver Housekeeper* genannt (Schippers 1997).

An der Entstehung der intestinalen Motilität sind verschiedene Gewebe- und Funktionseinheiten beteiligt. Nach heutigem Wissen gebühren vor allem den *Interstitiellen Zellen von Cajal (ICC)* eine große Bedeutung. Sie wurden bereits 1893 als besondere Zellen in der Darmwand identifiziert und nach ihren Entdecker R. Cajal benannt (Szurszewski 1998). Diese spezialisierten Populationen sind weder Nerven- noch Muskelzellen, ähneln morphologisch aber den Fibroblasten. Sie bilden Netzwerke im umgebenden Gewebe und stehen mit angrenzenden Nerven- und Muskelzellen in Verbindung (Conklin 1992). Es ist bekannt, dass die *ICC* myoelektrische Potentiale durch rhythmische Depolarisationen erzeugen und die intestinale Schrittmacherfrequenz definieren. Dabei erfüllen sie auch regulierende und koordinative Funktionen (Rumessen and Thuneberg 1996). Bisher sind sechs verschiedene Subtypen bekannt, wovon drei ausschließlich im Colon lokalisiert sind. Eine Art findet sich im Plexus myentericus des enterischen Nervensystems und bildet die Potentiale. Die zweite wichtige Gruppe liegt im tiefen Muskelplexus des Dünndarmes und charakterisiert die elektrischen Aktivitäten (Burns et al. 1997).

Eine myoelektrische Depolarisation der *ICC* führt nicht zwangsläufig zu einer Kontraktion. Erst bei Überschreitung des Schwellenpotentials der Muskelzelle folgt eine Muskelkontraktion. Solche grundlegenden rhythmischen Depolarisationen ohne auslösende Muskelaktivität werden *slow waves* oder *elektrische Kontrollaktivität* genannt (Martinez-de-Juan et al. 2000) und wandern vom Ort ihrer Entstehung nach distal. Vereinzelt treten auch oral gerichtete *slow waves* auf, die für eine retroperistaltische Bewegungswelle verantwortlich sind (Lammers 2005). Vor allem in Phase I der interdigestiven Motilität imponiert ein reiner *slow wave* – Rhythmus ohne bisher bekannte Muskelkontraktionen (Schippers 1997). Dabei liegt ein Schrittmacherzentrum im Magenkorpus und ein weiteres ca. 6-10 cm distal des Pylorus im Duodenum (Lammers and Stephan 2007). In solchen Zentren liegen die *ICC* besonders dicht und feuern mit einer höheren Frequenz (Wingate und

Phillips 2002). Shafik et al. beschrieben jedoch 2001 eine „mehrere Schrittmacher – Theorie“ des Dünndarmes. Demzufolge sei es bei chirurgischer Durchtrennung distal des duodenalen Schrittmachers zu weiteren periodischen Entladungen im Jejunum und Ileum gekommen. Dies scheint ein bekanntes Phänomen zu sein und führte zu der Hypothese, dass die Magen- und Duodenalschrittmacher die besonders dominanten Zentren der myoelektrischen Aktivität sind (Kellow et al. 1986, Schnoor et al. 2006, Lammers and Stephan 2007).

Um eine Kontraktion auszulösen, spielen verschiedene Regulatoren wie das enterische Nervensystem (ENS), Hormone und Proteine (Sarna 1985, Luiking et al. 1998, Hellström et al. 2008) sowie auch das Zentralnervensystem (Wang et al. 2002) und Rezeptorfunktionen (Christofi 2008) eine wichtige Rolle. Das ENS z. B., bestehend aus Plexus submucosus und Plexus myentericus, muss erst blockiert werden, da seine aktive inhibitorische Eigenschaft eine Kontraktion der glatten Muskelzellen behindert (Barnert und Wienbeck 1996). Mit der Einstellung aller nötigen Regulatoren kann es zur Auslösung stärkerer phasischer Depolarisationen kommen. Diese werden *spike bursts* genannt und sind den *slow waves* in ihrer Plateauphase aufgelagert (Weisbrodt 1974, Schippers 1997). Das Ruhemembranpotential der Muskelzelle wird dadurch überschritten und es kommt zur Kontraktion. In Phase III ist jeder *slow wave* ein Spikepotential aufgelagert. Das bedeutet, dass in dieser Zeit die Kontraktionen mit dem Rhythmus der Schrittmacherfrequenz identisch sind (Husebye 2002).

In vorangegangenen Studien ergab sich mittels unterschiedlicher Untersuchungstechniken im Magen eine Grundfrequenz von ca. 3 cpm, die als physiologischer Schrittmacher seit langem anerkannt ist (Koch 1993). Nach Verlassen des Pylorus ändert sich dieser Rhythmus schlagartig auf ca. 10 – 12 cpm im Zwölffingerdarm, weil der duodenale Schrittmacher den gastralen ablöst und mit einer schnelleren Frequenz feuert. Im weiteren Verlauf wird eine Reduzierung auf 8 – 9 cpm im Ileum angegeben (Wingate 1993, Stathopoulos et al. 2005, Lammers and Stephan 2007).

Bei Nahrungsaufnahme wird die Nüchternmotilität abrupt von der digestiven Motilität „fed pattern“ abgelöst. Dabei kommt es zu einer Aktivitätssteigerung mit einem konstanten Motilitätsmuster (Schippers 1997). Diese Phase ist abhängig vom Kaloriengehalt der aufgenommenen Nahrung und der dabei entstehenden Magendehnung (Thompson and Wingate 1988). Nur kleinste Nahrungsteile verlassen den Magen über den Pylorus (Rexroth 2005). Obwohl der Marker mit bis zu 18 mm weit über dieser Größe liegt, ist anzunehmen, dass das interdigestive Bewegungsmuster nicht unterbrochen wird. Aufgrund des leichten Gewichts von 1 g und keinerlei Kalorien verbleibt der Gastrointestinaltrakt in der Nüchternmotilität und die *Housekeeper – Funktion* des nächsten MMC

wird die Kapsel aus dem Magen befördern.

2.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind durch Phasen einer schubförmig wiederkehrenden aktiven Entzündung im Darm und Zeiten einer relativen Beschwerdefreiheit mit Ausbleiben von Entzündungszeichen charakterisiert. Der Morbus Crohn und die Colitis Ulcerosa sind die Hauptgruppen dieser Erkrankungsform.

Die Patienten leiden während eines Schubs vor allem unter starkem Durchfall, Bauchschmerzen und Unwohlsein. Vereinzelt treten Obstipationen auf. Auch extraintestinale Symptome wie Arthropathien, Iritis, Haut- und Leberbeteiligung sowie allgemeine Entzündungszeichen werden beobachtet (Schepper et al. 2008).

Die Ätiologie und Pathogenese beider Erkrankungen ist weitgehend noch unbekannt (Sartor 1995). Man geht davon aus, dass eine multifaktorielle Genese ihrer Entstehung zu Grunde liegt.

Dabei weist eine familiäre Häufung auf eine genetische Ursache mit am ehesten polygener Vererbung hin (Klein et al. 2001, 2002, Nayar und Rhodes 2003).

Weiterhin ist man sicher, dass eine Störung in der Regulation der Immunantwort eine große Verantwortung trägt (Sartor 1995). Die erfolgreiche Therapie mit Immunsuppressiva oder Nahrungskarenz liefert einen wichtigen Hinweis auf eine immunologische Genese. In den letzten Jahren wurden sehr viele immunhistochemische Prozesse entschlüsselt, die in beiden Erkrankungen verändert sind. Es fällt eine starke Vermehrung und Aktivierung entzündungsfördernder Spezies wie Mastzellen und Lymphozyten auf. Auch Interleukine, proinflammatorische Cytokine und Wachstumsfaktoren zeigen ihre Wirkung in einer stetigen Entzündung der Darmschleimhaut (Ohama et al. 2008).

Ein anderer Angriffspunkt vieler Untersuchungen richtet sich auf die neuroendokrine und nervale Beteiligung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Enterochromaffinen Zellen und ihr freigesetzter Metabolit (Serotonin) sind z. B. auffällig stark vertreten. Dieser greift in den Sekretionsmechanismus sowie in motorische Reflexe ein (Schepper et al. 2008). Zudem werden eine direkte Schädigung kleinster Nervenfasern und Muskelzellen innerhalb der Darmwand beschrieben (Sjölund et al. 1983, Belai et al. 1997, Geboes und Collins 1998).

Aus all diesen einzelnen Komponenten resultiert eine Veränderung der intestinalen Barriere mit gesteigerter Permeabilität und Verlust der Schutzfunktion gegenüber intraluminalen Antigenen, Toxinen und Bakterien. Die symptomatischen Korrelate sind Durchfall und Bauchschmerzen. Selbst normale physiologische Vorgänge wie Absorption und Sekretion werden gestört.

Ebenso wird eine bakterielle bzw. infektiöse Genese diskutiert. Eine Überbesiedlung von Bakterien im Lumen und in der Schleimhaut bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird oft beschrieben (Peach et al. 1978, Castiglione et al. 2001). Jedoch ist nicht sicher geklärt, ob dies eine Folge oder Ursache der lokalen Veränderungen darstellt (Porras et al. 2004, Schepper et al. 2008).

Nach neueren Erkenntnissen sind auch die Motilität direkt betreffende Veränderungen bekannt. Die Anzahl und auch die Funktion der *ICC* ist vermindert, welche für die Grundfrequenz der intestinalen Motilität verantwortlich sind. Man nimmt an, dass diese Zellen aufgrund des chronischen Entzündungsprozesses angegriffen werden (Porcher et al. 2002). Detaillierte Studien über die Auswirkungen sind aber noch nicht existent.

Es wurde herausgefunden, dass nicht nur lokal befallene Darmanteile über immunogene und morphologische Veränderungen verfügen, sondern auch weit entfernte Gastrointestinalabschnitte. Dies kann mit einer vaskulären, nervalen und diffundierenden Weiterleitung des Entzündungsprozesses und seiner Mediatoren erklärt werden (Schepper et al. 2008).

Auch psychosoziale Umstände und Ernährungsformen greifen in die Genese dieser Erkrankungen ein (Graham und Kandil 2002, Ansari et al. 2008).

Im folgenden Abschnitt sollen die beiden Krankheiten in Morphologie und Symptomatik getrennt betrachtet werden.

Morbus Crohn

Charakteristisch ist ein diskontinuierlicher Befall des Gastrointestinaltraktes. Dabei kann der gesamte Verdauungstrakt vom Mund bis zum Rektum betroffen sein. Auch eine simultane Entzündung mehrerer Abschnitte ist möglich. Am häufigsten sind die Veränderungen im ileozökalen Übergang lokalisiert (Reinshagen 2003).

Histologisch imponiert ein Befall aller Wandschichten, der eine Fistel- und Abszessbildung zur Folge haben kann. Die Schleimhaut kann bei langer Erkrankungsdauer zu Fibrosierungen neigen und Stenosen verursachen, die einen Ileus mit operativer Notversorgung hervorrufen können. Typisch ist das Pflastersteinrelief durch Ausbildung von sogenannten Pseudopolypen. Diese entstehen bei Regeneration von Mukosainseln. Häufig findet man auch epitheloidzellige Granulome in der Darmwand (Raible und Graepler 2003).

Die Patienten klagen über dünnflüssige Stühle und krampfartige Schmerzen. Auch Fieber, Gewichtsverlust und extraintestinale Manifestationen (Fisteln) werden angegeben (Reinshagen 2003). Laborchemisch sind ASC-Antikörper (Anti-Saccharomyces Cerevisiae) relativ spezifisch (Emmrich 2003).

Colitis Ulcerosa

Diese Erkrankungsform befällt kontinuierlich vom Rektum beginnend in aufsteigender Richtung den Dickdarm. Letztlich kann das gesamte Colon betroffen sein. In seltenen Fällen erfolgt ein Übergriff auf das Ileum - sogenannte „backwash ileitis“.

Morphologisch wird eine ödematöse, eher blass wirkende Schleimhaut mit einzelnen Erosionen und Ulzerationen sichtbar. Ein vergrößertes Faltenrelief erinnert an einen „Fahrradschlauch“ (Raible und Graepler 2003).

In der Histologie sind Mukosa und Submukosa beteiligt. Es finden sich oft Kryptenabszesse, später auch Pseudopolypen (Autschbach 2003).

Eine gefürchtete Komplikation stellt das toxische Megakolon dar.

Typisch für die Colitis Ulcerosa sind blutig-schleimige Durchfälle und Bauchschmerzen. Extraintestinale Manifestationen sind nicht so häufig wie beim Morbus Crohn (Göke 2003).

Die pANC-Antikörper (perinukleäre-Anti-Neutrophile-Cytoplasmatische) werden im Rahmen der spezifischen Labordiagnostik abgenommen (Emmrich 2003).

Die Colitis Ulcerosa ist prinzipiell mit einer operativen Kolektomie heilbar.

Eine der ersten diagnostischen Maßnahmen sollte der Ausschluss einer akuten infektiösen Durchfallerkrankung mit Hilfe einer Stuhluntersuchung sein.

Wegweisend in der Sicherung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sind vor allem die Endoskopie mit absolut notwendiger Biopsie, die Klinik und bilgebende Verfahren wie die Dünndarmpassage nach Sellink oder ein Doppelkontrasteinlauf. Auch die Magnetresonanztomografie gewinnt mit besonderen Spezialeinstellungen einen höheren Stellenwert (Herfarth 2003).

Da die Krankheiten durch das Auftreten unterschiedlicher Stadien charakterisiert sind, stellt eine Zuordnung der Patienten zum aktuellen Grad der Erkrankung eine wichtige Grundlage zur passenden Behandlung dar. Dafür stehen verschiedene Aktivitätsindizes zur Verfügung (Rogler 2003).

Das Ziel einer konservativen Therapie besteht in der Linderung der Symptome, einer Verlängerung der Intervalle zwischen zwei Schüben, der Vermeidung von Komplikationen und einer Verzögerung von operativen Eingriffen.

Medikamentös behandelt man die CED im schweren akuten Schub mit Kortikosteroiden. Bei leichteren Schüben und zur Remissionserhaltung wird Mesalazin angewandt. Weiterhin können Immunsuppressiva und beim Morbus Crohn auch TNF-Antikörper zum Einsatz kommen. Bei der

Colitis Ulcerosa werden Mesalazin und Kortikosteroide auch oft lokal genutzt (Hoffmann et al. 2003).

Daneben sollte eine Optimierung der Ernährung sowie eine psychosoziale Betreuung erfolgen (Ducrotte et al. 1989, Farrokhyar et al. 2006).

Eine veränderte Motilität nimmt in der bisherigen Ursachenfindung der Symptome eher eine untergeordnete Rolle neben der entzündlich veränderten Schleimhautbarriere ein (Urayama und Chang 1997). In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich die motorischen Eigenschaften bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung von den Gesunden unterscheiden.

2.5 Infektiöse Durchfallerkrankungen

Eine von Mikroorganismen ausgelöste akute Diarrhoe bezeichnet eine infektiöse Durchfallerkrankung. Die Definition der Diarrhoe ist weiterhin nicht eindeutig benannt. Allgemein anerkannt werden mehr als drei dünne Stuhlgänge mit über 200 g Gewicht pro Tag und 85 % Wasseranteil (Rosien et al. 2008). Durch Schmierinfektion oder verdorbene Lebensmittel ist eine schnelle Übertragung der Erreger auf Mitmenschen möglich. Es können verschiedene Bakterien, Viren und Protozoen eine Rolle spielen. Die am häufigsten auftretenden Bakterien sind Salmonellen, *Escherichia coli* – Stämme, *Campylobacter jejuni*, Clostridien und Shigellen. Für akuten Durchfall verantwortliche Viren sind meist Rota- und Noroviren. Ein Beispiel für die Protozoen assoziierte Diarrhoe gibt die „Amöbenruhr“ (Ganten et al. 2004).

Pathophysiologisch unterscheidet man zwei Gruppen: Einerseits können die Mikroorganismen selbst die Symptome hervorrufen, indem sie sich in der Mukosa vermehren und deren Struktur zerstören = Exsudative entzündliche Diarrhoe. Andererseits gibt es die „toxische Diarrhoe“ oder Sekretorische Diarrhoe, welche durch Enterotoxine oder Viren hervorgerufen wird. Diese aktivieren Enzyme zur Sekretionssteigerung (Giannella et al. 1973, Barman et al. 2008).

Klinisch imponiert die „typische Gastroenteritis“ mit akutem Beginn innerhalb weniger Stunden. Es treten starke Bauchkrämpfe und Übelkeit auf. Schwallartiges Erbrechen wechselt sich mit kurz aufeinander folgenden dünnen Stuhlgängen ab. Nach wenigen Stunden resultieren oft noch wässrige Stühle und Galleerbrechen. Die große Gefahr, vor allem bei Kindern und älteren Patienten, besteht in der Dehydratation und Elektrolytentgleisung. Nach zwei bis zehn Tagen klingt die Erkrankung meist ab (Ganten et al. 2004).

Die Gabe von Motilitätshemmern (Loperamid) sollte nur von kurzer Dauer sein, weil die Mikroorganismen bzw. deren Toxine nicht aus dem Gastrointestinaltrakt eliminiert werden können.

Da die Ursachen der Symptomatik bisher im veränderten Sekretionsmechanismus begründet werden, sollte untersucht werden, ob auch die Motilität bei akuten Durchfallerkrankungen beeinflusst ist.

2.6 Ziele und Fragestellungen

Erfassung des physiologischen Kontraktionsmusters des Dünndarmes während der Nüchternmotilität mit Hilfe des Magnetischen Markermonitoring.

Es wurden Weg – Zeit – Abhängigkeiten der Kapselpassage, Schrittmacherfrequenzen und der Charakter der starken Kontraktionen in zwei definierten Messbereichen analysiert.

Untersuchung der Motilitätseigenschaften bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder einem akuten infektiösen Durchfall.

Es erfolgte ein Vergleich der oben genannten Schwerpunkte mit den Ergebnissen dieser Patientengruppen.

Unterscheidet sich die intestinale Motilität bei Patienten mit Durchfallerkrankungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe?

Beurteilung des Zusammenhanges von Krankheitsaktivität bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und einer möglichen Veränderung der intestinalen Bewegungen.

Hat die Krankheitsaktivität Einfluss auf die gastrointestinale Motilität?

3 Methodik

3.1 Untersuchungsverfahren

Mit dem Magnetischen Markermonitoring (MAGMA) kann ein oral verabreichter Marker im gesamten Verdauungstrakt geortet werden, indem sein zurückgelegter Weg und die Position kontinuierlich in Echtzeit abgebildet werden. Ein um den Marker ausgebildetes Dauermagnetfeld ändert sich bei Bewegung und wird mit der realen, gemessenen Magnetfeldverteilung verglichen (INNOVENT e. V. Technologieentwicklung Jena).

Es wurden zurückgelegte Wege, Passagezeiten, Schrittmacherfrequenzen, Geschwindigkeiten und verschiedene Eigenschaften von Streckenintervallen analysiert.

Das MAGMA besteht aus einer magnetischen Kapsel (Marker), einer Software zur Messung und Auswertung sowie dem Messgerät.

Das Verfahren entspricht den internationalen Sicherheitsbestimmungen.

Das Messgerät ist aus zwei bis fünf Modulen mit je neun empfindlichen Sensoren aufgebaut (Abb. 1). Um magnetische Eigenstörungen zu vermeiden, wurde der Messgeräteträger aus unmagnetischen Aluminiummaterialien mit verbindenden Edelstahl- und Messingelementen gefertigt.

Zwischen den Modulen ist ein externer Ultraschallsensor angebracht, der mit Hilfe von Abstandsmessungen zum Abdomen die Atemfrequenz erfasst und mit dem Ortungsprogramm verbunden ist.

Das Messgerät wird an ein 110 V bis 230 V starkes und 50 Hz frequentiertes Stromnetz angeschlossen. Unter Einhaltung eines Mindestabstandes von 20 m zu stark elektromagnetischen Geräten (z. B. MRT) kann es nach einer Aufwärmphase von ca. 15 min vor jeder Messung in der normalen Klinikumgebung genutzt werden.



Abbildung 1: Messgeräteträger mit 3 x 9 Sensoren (Innovent Jena)

Um das Gerät zu steuern, Messdaten aufzunehmen und die Position des Markers zu berechnen wird ein PC verwendet.

Die passende Software ist für ein Betriebssystem ab Windows 2000 bestimmt und besteht aus zwei Teilen: dem Ortungsprogramm und dem Auswertungsprogramm. Das Ortungsprogramm (*Macloc*) koordiniert einerseits die Messung und erkennt andererseits Störungen, die gemeldet und behoben werden können. Es kann aufgrund der ermittelten Daten der Sensoren die genaue Position des Markers berechnen und mit Hilfe der Echtzeit-Visualisierung ist die Lage der Kapsel dem Nutzer während der gesamten Messung bekannt. Die Genauigkeit der Position wird mit einer Abweichung von ± 5 mm und die Genauigkeit der Ausrichtung mit $\pm 2^\circ$ angegeben (Abb. 2).

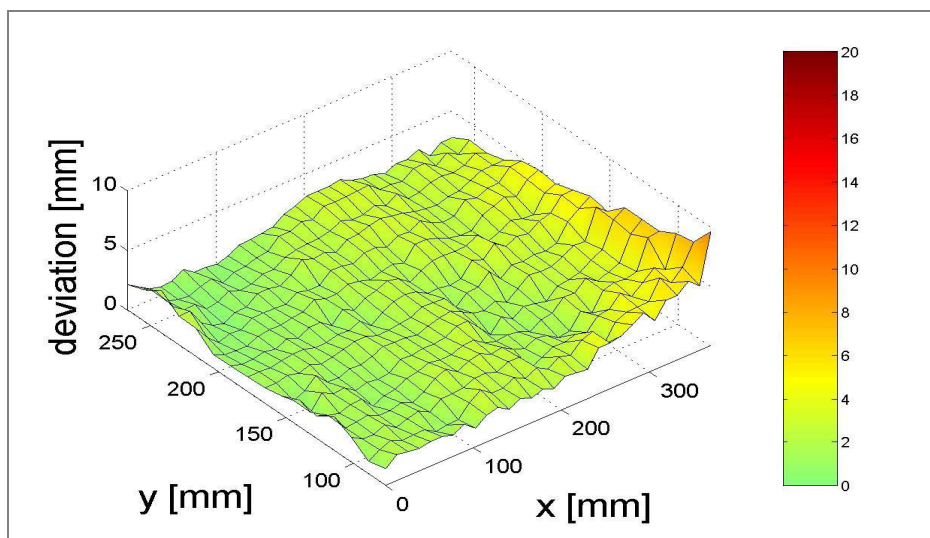


Abbildung 2: Positionsgenauigkeit des Markers mit einer Abweichung bis zu 5mm: im Farbstrahl grün-gelb (Innovent Jena)

Die Messungen können gespeichert und im Analysenprogramm (*MagMa*) ausgewertet werden. Dabei stehen eine Vielzahl von Funktionseigenschaften und Auswertungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Der magnetische Marker besteht aus einem Neodym–Eisen–Bor–Magnet mit einer Polyethylenhülle zum Schutz des Patienten vor Zersetzungsprodukten. Diese Chirulen R-Hülle ist stabil gegenüber Verdauungssäften und mechanischer Beanspruchung. Damit wird eine Auflösung des Materials verhindert und der direkte Kontakt von Magnetsubstanzen mit der Schleimhaut des Verdauungstraktes unmöglich.

Der Marker ist zur leichteren Applikation der Form einer Medikamentenkapsel nachempfunden und wiegt ca. 1g. Die Größe kann von 5 bis 6 mm im Durchmesser bei 12 bis 18 mm Länge reichen. In dieser Studie wurden Kapseln von 18 mm Länge und 6 mm Durchmesser genutzt (Abb. 3).

Sie sind zum Einmalgebrauch vorgesehen und werden steril geliefert.

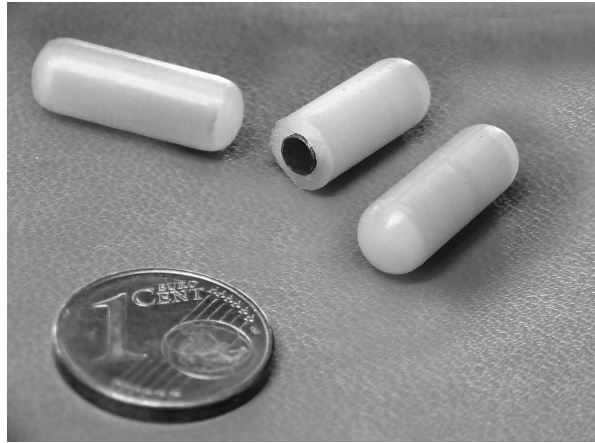


Abbildung 3: Magnetischer Marker im Größenvergleich (Innovent Jena)

Beim Starten des Messvorganges ermitteln die Sensoren das den Marker umgebende Magnetfeld mit 100 Hz. Es ist abhängig von der Größe und Lage des Magneten. Die Daten werden über eine USB-Schnittstelle an das Ortungsprogramm auf dem PC übertragen und in einen Eingangsspeicher abgelegt. Die Position kann nun berechnet und mit 1 Hz gespeichert werden. Daraufhin wird der nächste Datensatz bearbeitet.

Die bildliche Darstellung der Momentaufnahme des Markers zeigt eine in blau und rot halbierte kapselförmige Figur, die mit Position und Ausrichtung des Magneten im Verdauungskanal übereinstimmt. Es besteht die Möglichkeit einer dreidimensionalen Ansicht sowie einer Drei-Seiten-Einzelprojektion. Weiterhin gibt es eine Qualitätsfunktion, die eine korrekte Lokalisation der Sensoren sowie deren Zustand anzeigt. In einem zeitabhängigen Diagrammfenster können Winkelausrichtungen (Φ und Θ), Raumkoordinaten (x , y , z) und Geschwindigkeiten des Markers dargestellt werden (Richert 2003, 2009, Richert et al. 2007).

3.2 Probanden und Patienten

An dieser prospektiven Studie nahmen insgesamt 47 Probanden und Patienten teil. Die Messungen erstreckten sich über den Zeitraum von Juni 2007 bis Juli 2008. Die Teilnahme erfolgte freiwillig bei ausführlicher, vorangegangener Aufklärung und Unterschrift einer entsprechenden Einverständniserklärung.

Ein Votum der Ethikkommission der FSU Jena lag vor.

In der Gruppe der Probanden nahmen 20 Personen im Alter von 21 bis 60 Jahren teil. Das weibliche

Geschlecht zählte 11 und das männliche Geschlecht 9 Personen. Der Median des Alters betrug 25,0 Jahre, der Body Mass Index (BMI) 22,1 kg/qm.

Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 79 Jahren sowie eine gastroenterologisch unauffällige Anamnese. Ausschlusskriterien waren die Einnahme von die Motilität beeinflussenden Medikamenten bis drei Tage vor Versuchsbeginn sowie Magen-/ Darmoperationen oder gastrointestinale Erkrankungen. Abbruchkriterien beinhalteten Unwohlsein oder Inkooperativität des Probanden.

In der Gruppe der Patienten nahmen 10 an Morbus Crohn und 10 an Colitis Ulcerosa erkrankte Personen teil, die in der Klinikambulanz bekannt waren und während der Oberarztsprechstunde oder telefonisch rekrutiert worden sind.

Weiterhin wurden sieben Patienten mit einer infektiösen Durchfallerkrankung untersucht, die stationär diagnostiziert und behandelt wurden. Zum Messzeitpunkt bestanden die Symptome jeweils zwei Tage und die Patienten hatten mindestens fünf dünne Stühle pro Tag.

Die Morbus Crohn Patienten, im Alter von 26 bis 57 Jahren, waren im Median 36,5 Jahre alt und der BMI betrug 22,9 kg/qm. Es waren 4 Patienten weiblichen und 6 Patienten männlichen Geschlechts.

Das Alter im Median bei den an Colitis Ulcerosa Erkrankten betrug 43,5 Jahre bei einer Spanne von 20 bis 70 Jahren und mit einem BMI von 24,4 kg/qm. Dabei waren 6 Frauen und 4 Männer beteiligt.

Die Gruppe der Patienten mit einer infektiösen Durchfallerkrankung, im Alter von 21 bis 79 Jahren, bestand aus 6 Männern und 1 Frau. Das Alter im Median lag bei 45,0 Jahren und der BMI betrug 21,4 kg/qm. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die Studienteilnehmer.

Tabelle 1: Überblick über die Studienteilnehmer

	n Anzahl	Männer	Frauen	Alter in Jahren m (min/ max)	BMI in kg/qm m (min/ max)
Gesund	20	10	10	25,0 (21/ 60)	22,1 (17,5/ 30,5)
M. Crohn	10	6	4	36,5 (26/ 57)	22,9 (17,0/ 28,8)
Colitis Ulcerosa	10	4	6	43,5 (20/ 70)	24,4 (17,2/ 27,4)
Infekt. Diarrhoe	7	6	1	45,0 (21/ 79)	21,4 (20,0/ 31,6)

Einschlusskriterien waren eine diagnostisch gesicherte Erkrankung der jeweiligen Gruppe und ein Alter von 18 bis 79 Jahren. Ausschlusskriterien waren ausgeprägte Stenosierungen oder Ileuszeichen sowie Nebendiagnosen, welche ebenfalls die Motilität beeinflussen können. Unwohlsein oder Inkooperativität des Patienten waren erneut Abbruchkriterien.

Um die Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in verschiedene Aktivitätszustände einzuteilen, wurden Krankungsdauer, Lokalisation bzw. Ausdehnung, Operationen, extraintestinale Manifestationen, einzelne Laborwerte, aktuelle Medikation, Befinden sowie Anzahl und Form der Stühle erfasst. Damit war es möglich anhand von klinisch geprüften Aktivitätsindizes, ruhende und aktive Erkrankungen zu erkennen und getrennt voneinander auszuwerten.

Für Patienten mit einer Morbus Crohn Erkrankung wurde der *Crohn's Disease Activity Index*, *CDAI* nach Best gewählt. Die an Colitis Ulcerosa Erkrankten konnten mit dem *Clinical Activity Index*, *CAI* nach Rachmilewitz eingeschätzt werden (Tab. 2).

Tabelle 2: Vergleich der Aktivitätsindizes zur Einschätzung der Krankheitsschwere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Morbus Crohn <i>CDAI nach Best</i> Kriterien	Colitis Ulcerosa <i>CAI nach Rachmilewitz</i> Kriterien
Anzahl der Stühle pro Woche	Anzahl der Stühle pro Woche
Bauchschmerzen (keine, leicht, mäßig, stark)	Bauchschmerzen (keine, leicht, mäßig, stark)
Allgemeinbefinden (gut, beeinträchtigt, schlecht, sehr schlecht)	Allgemeinbefinden (gut, beeinträchtigt, schlecht, sehr schlecht)
Assoziierte extraintestinale Manifestation (Iritis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Arthritis, Stomatitis, Analfissur/ -Fistel, Abszesse, Temperaturen > 37,5°C)	Assoziierte extraintestinale Manifestation (Iritis, Erythema nodosum, Arthritis, Temperaturen)
	Blut im oder auf dem Stuhl
Durchfallbehandlung	
Palpable Resistenzen im Abdomen	
Hämatokrit	Laborbefunde (BSG, Hb)
Gewicht	

Die jeweilige Antwort wurde mit einem bestimmten Punktwert versehen, die nach vorgegebenen Formeln addiert worden sind. Die genauen Berechnungen sind im Anhang dargestellt. Es entstanden Punktskummen, die eine Einteilung in *Ruhende Erkrankung/ Remission*, *aktive Erkrankung* und *akuter Schub* möglich machten.

Die Erkrankungseigenschaften der Patienten sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3: Erkrankungseigenschaften der M. Crohn Patienten

	n Lokalisation ileocaecaler Übergang	n Lokalisation Duodenum	n Fisteln	n Segment- resektionen	Erkrankungsdauer in Jahren M und SD
M. Crohn n = 10	9	1	4	2	10,5 +/- 7,1

Tabelle 4: Erkrankungseigenschaften der Colitis Ulcerosa Patienten

	n Lokalisation Pancolitis	n Lokalisation Sigma	Extraintestinale Beteiligung	Darmoperationen	Erkrankungsdauer in Jahren M und SD
Colitis Ulcerosa n = 10	8	2	0	0	8,8 +/- 5,6

In der Morbus Crohn - Gruppe befanden sich 4 Patienten in einem Ruhestadium, 5 wurden als aktiv bewertet und 1 befand sich im akuten Schub.

Bei den Colitis Ulcerosa Patienten waren 7 Teilnehmer in einer Ruhephase und 3 wurden als aktiv bewertet. Aufgrund der kleinen Anzahl der aktiven Gruppe wurde auf eine getrennte Beurteilung verzichtet.

Tabelle 5: Aufteilung der Patienten mit einer CED nach dem Aktivitätsstadium

	n Remission M. Crohn < 150 Punkte C. Ulcerosa < 4 Punkte	n Aktiv M. Crohn > 150 Punkte C. Ulcerosa > 4 Punkte	n Schub M. Crohn > 300 Punkte C. Ulcerosa >> 4 Punkte
M. Crohn	4	5	1
Colitis Ulcerosa	7	3	0

3.3 Messversuche

Die Messungen wurden jeweils nach einer sechsstündigen Nüchternperiode vorgenommen. Nach wiederholter Aufklärung über den Untersuchungsablauf und schriftlicher Dokumentation des Einverständnisses legte der Proband bzw. Patient alle magnetisch wirksamen Teile wie Uhren, Brillen, Schlüssel, Handy und Gürtel ab. Auf einer flachen, bequemen Liege in Rückenlage konnte die Messung beginnen.

Es erfolgte eine genaue Einstellung des Gerätearmes mit den darauf befestigten Sensoren über dem Abdomen des Probanden bzw. Patienten. Dabei wurde der Abstand zur Kleidung so gering wie möglich gehalten und die Einstellung so gewählt, dass der gesamte abdominale Bereich von den Sensoren erfasst werden konnte (Abb. 4).

Unter Berücksichtigung der Aufwärmzeit des Messgerätes von ca. 15 min wurde das Ortungsprogramm (*Macloc*) gestartet. Daraufhin erfolgte eine Offsetkorrektur zur Kalibrierung der Sensoren sowie deren Umgebung. Die Sensoren gelten als Nullpunkte, um feste Störfelder (z. B. Metalltische oder Patientenbetten) zu kompensieren.

Nun wurden dem Teilnehmer 70 ml Wasser gereicht und er schluckte den Marker. Nach Betätigung des *START* – Feldes mit der linken Maustaste wurde der Proband bzw. Patient nochmals darauf hingewiesen, sich ruhig zu verhalten. Die Messdauer erstreckte sich über die Kapselpassage mindestens eine Stunde nach Magenausgang bis großzügig über die Flexura Duodenojejunalis hinaus.



Abbildung 4: Versuchsaufbau während einer Messung. Der Gerätearm mit den befestigten Sensoren über dem Abdomen. (Innovent Jena)

3.4 Datenerfassung *MagMa* Analyseprogramm

Im *MagMa* Auswertungsprogramm können die mit *Macloc* aufgezeichneten Daten analysiert werden. Diese befinden sich automatisch im Auswertungsprogramm. *Magloc* besitzt Funktionen zur Messung von Frequenzen, zurückgelegten Wegen, deren Zeitdauer sowie zur Aufzeichnung von Geschwindigkeiten und deren Änderungen. Im *MagMa* können die Daten dieser Funktionen dann ausgewertet werden. Weiterhin gibt es eine Speichermöglichkeit zur Aufzeichnung oder eventuellen Weiterbearbeitung der errechneten Daten.

Im Analyseprogramm wurde zunächst die gewünschte Messung mit der bildlichen Darstellung aufgerufen. Nun war es möglich, den Mageneingang, den Magenausgang und wenn nötig die Flexura duodenojejunalis oder eine andere Dünndarmstelle zu markieren. Beim Eintreten in den Magen wird eine charakteristische Ausrichtung und Fallbewegung der Kapsel sichtbar, die eine eindeutige Markierung ermöglicht. Ebenso zeigt der Magen eine auffällige Auswurfbewegung, die gefolgt ist vom, durch seine anatomische Fixierung gut sichtbaren, duodenalen C. Kurz darauf konnte bei Bedarf die Flexura duodenojejunalis markiert werden.

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen den zurückgelegten Weg der Kapsel (rot-blau). Die grüne bzw. gelbe Markierung entspricht dem Magen und dem Duodenum bis zur Flexura duodenojejunalis.

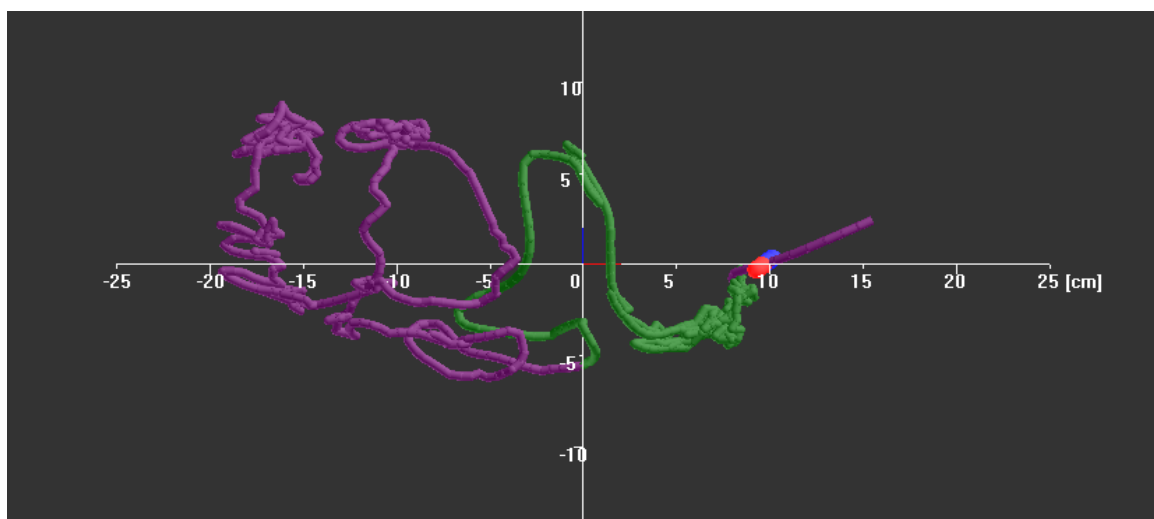


Abbildung 5: 3D-Darstellung des zurückgelegten Weges der Kapsel; Ansicht von oben auf den liegenden Probanden/ Patienten: rechts befände sich der Kopf

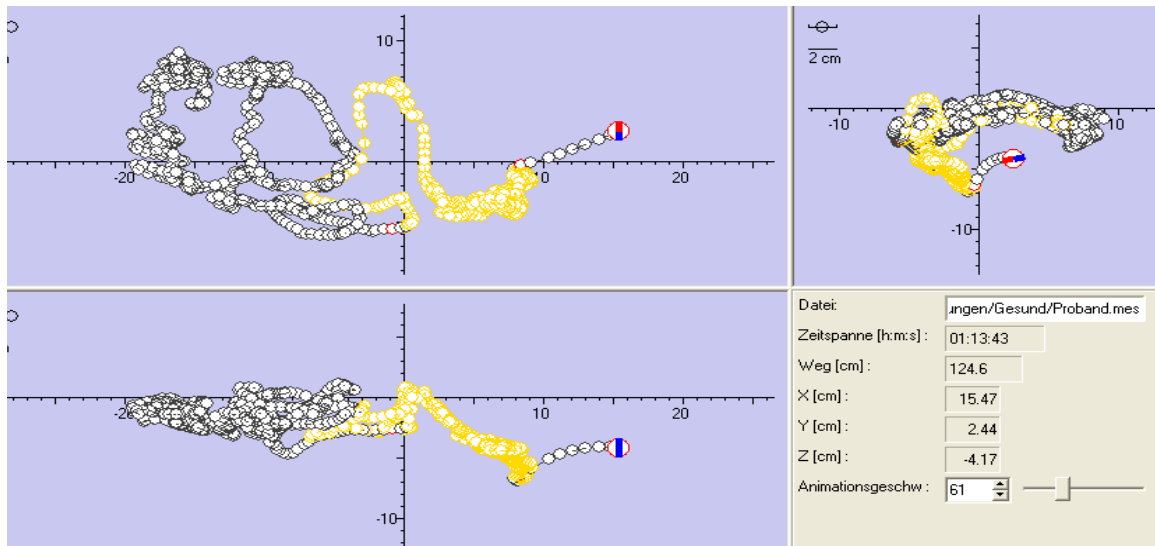


Abbildung 6: 2D-Darstellung des zurückgelegten Weges der Kapsel mit Aufsicht auf den Probanden, Ansicht von der Seite und Ansicht vom Kopf zu den Füßen

Mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation konnte das Programm aufgrund der Markerpositions- und Ausrichtungsänderung automatisch die Frequenz, die Geschwindigkeit, den zurückgelegten Weg, die Passagezeit von Strecken sowie die Aktivität im Sinne von Stärke der Ausrichtungsänderung berechnen. Diese Funktionen waren für alle Teile des Verdauungskanal nutzbar, die an der Passage beteiligt waren. Abbildung 7 zeigt die Fourieranalyse der Bewegungsfrequenzen des Markers.

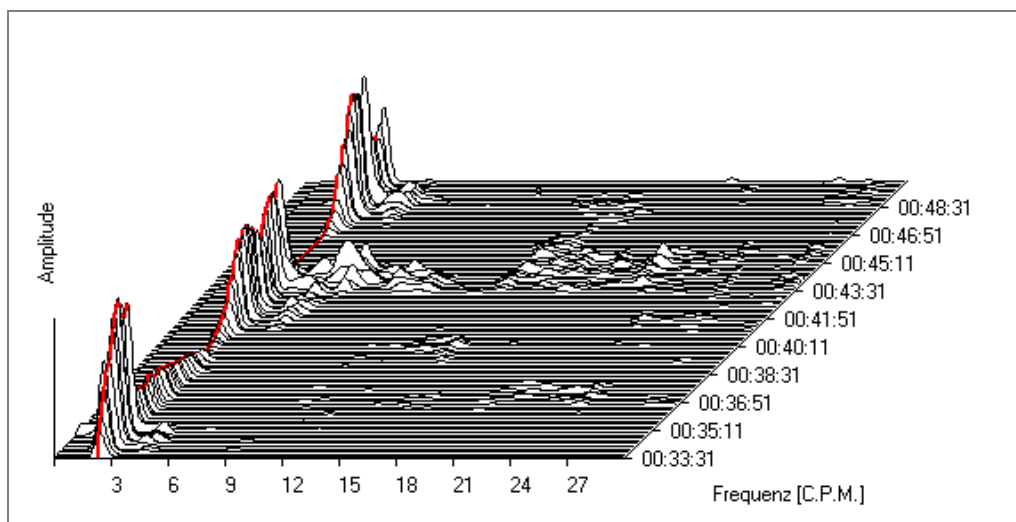


Abbildung 7: Fourieranalyse der gemessenen Frequenzen des Markers im Magen mit 2,9cpm als stärkste Frequenz

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm Graph Pad InStat 3.

Es wurden deskriptiv Mittelwert (M), Standardabweichung (standard deviation, SD), Minimum (min), Maximum (max) und Median (m) berechnet.

Mit Hilfe dieser statistischen Maße ergaben sich für das Alter der Patientengruppen normal verteilte Werte, das Alter der Gesunden war nicht normal verteilt. Der BMI war außer bei der Gruppe der infektiösen Darmerkrankungen normal verteilt.

Bei der Betrachtung von intraindividuellen Unterschieden wurden gepaarte Tests wie der gepaarte t-Test bei Normalverteilung oder der Wilcoxon-Test bei nicht normal verteilten Werten genutzt. Der Friedman-Test wurde ab drei gepaarten nicht normalverteilten Proben gewählt.

Um Eigenschaften zwischen den Gruppen zu analysieren wurden bei normal verteilten Werten eine Varianzanalyse (ANOVA) und bei nicht normal verteilten Proben der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) durchgeführt. Beim besonderen Vergleich der aktiven mit der inaktiven Morbus Crohn - Gruppe kam der Mann-Whitney-Test zum Einsatz.

Es erfolgten Korrelationsanalysen zur Untersuchung der Stärke und Richtung des Zusammenhanges der Bewegungseigenschaften des Markers mit der Krankheitsaktivität der Patienten.

Weiterhin wurde untersucht, ob die Aufenthaltsdauer des Markers mit seinen Geschwindigkeitsveränderungen korreliert.

Dies konnte anhand der Maßkorrelationskoeffizienten nach Pearson bei Normalverteilung oder Spearman bei nicht normal verteilten Variablen beantwortet werden.

Ergebnisse ab einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ wurden als signifikant eingestuft.

4 Ergebnisse

4.1 Vorbetrachtungen

Nach Schlucken des Markers konnte sein Weg durch die Speiseröhre in den Magen auf dem Bildschirm verfolgt werden. Er bewegte sich dort mit minimalen Auslenkungen. Der Aufenthalt im Magen variierte von drei Minuten bis drei Stunden. Bei vielen Probanden bzw. Patienten konnte nach ca. einer halben Stunde eine stärkere Hin- und Herbewegung der Kapsel sowie ein Annähern an den Pylorus beobachtet werden. Manchmal wurde sie anschließend aus dem Magen befördert und passierte den Zwölffingerdarm. In anderen Fällen entfernte sie sich wieder von der Bauchdecke in tiefer gelegene Magenebenen und bewegte sich erneut im langsamen Rhythmus. Dabei zeigte sich in allen Gruppen eine dominante Bewegungsfrequenz von 2,9 bis 3,0 cpm (cycles per minute) im Median bei minimal 2,5 und maximal 7,3 cpm (Tab. 6, Abb. 8). Das bedeutet, dass der Marker durch Magenkontraktionen 2,9 bis 3,0 mal in der Minute bewegt wurde.

Tabelle 6: Schrittmacherfrequenz des Magens im Median mit Minimum/ Maximum

	Gesund m (min/ max)	M. Crohn m (min/ max)		Colitis Ulcerosa m (min/ max)	Inf. Diarrhoe m (min/ max)
		aktiv	inaktiv		
Magenfrequenz cpm	2,9 (2,5/ 3,2)	2,9 (2,6/ 3,0)	3,0 (2,5/ 7,3)	2,9 (2,7/ 3,3)	2,9 (2,6/ 2,9)

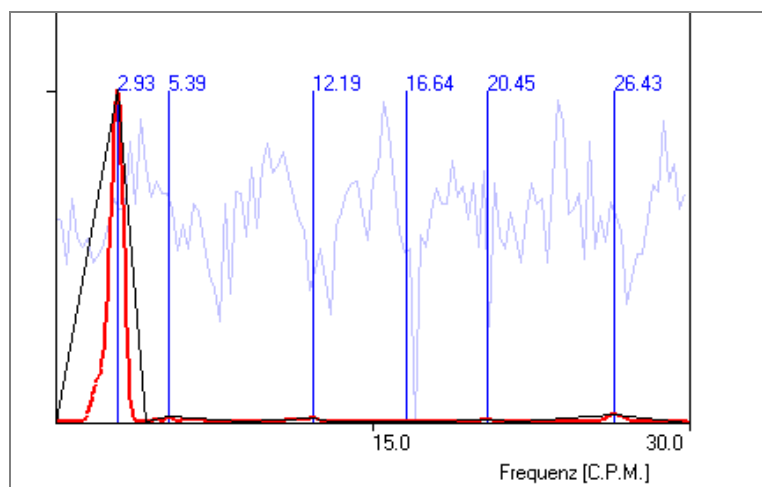


Abbildung 8: Frequenzanalyse des Markers im Magen mit 2,9cpm als stärkste Frequenz

Nach Passieren des Pylorus folgte ein C-förmiges Wegstück, das dem anatomisch fixierten Duodenum entspricht. Dabei verweilte der Marker bei vielen Messungen am tiefsten Punkt und bewegte sich mit minimalen Auslenkungen bis er wieder näher an die Bauchdecke gelangte und weiter befördert wurde. Danach folgte der meist gut sichtbare Übertritt in das Jejunum über die Flexura duodenojejunalis. Der weitere Weg war aufgrund der individuellen Lage der Darmschlingen anatomisch schlechter zuzuordnen, aber stets gut sichtbar und analysierbar.

Um Atembewegungen aufzuzeichnen gibt es eine ultraschallgestützte Funktion Q . Diese kann im Zeitfenster aufgerufen werden und präsentierte bei allen Teilnehmern eine regelmäßige Frequenz von 14 bis 16 Atemzüge in der Minute.

4.2 Weg – Zeit – Betrachtungen

Zunächst wurde gemessen, welchen Weg die Kapsel in einer Stunde nach Magenausgang zurücklegte. Die Wegstrecken in den Gruppen waren normal verteilt und betrugen bei den Gesunden im Median 150 cm. In der Morbus Crohn - Gruppe legte die Kapsel bei den als „aktiv“ bewerteten Patienten 174 cm zurück. Eine jedoch nicht signifikant kürzere Strecke von 112 cm absolvierte der Marker bei den Patienten in Remission. Bei den an Colitis Ulcerosa Erkrankten betrug der Weg 137 cm und bei den Patienten mit einer akuten Durchfallerkrankung 175 cm. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Die zurückgelegten Strecken unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 7: Wegstrecke des Markers in der ersten Stunde nach Magenausgang im Median mit Minimum/ Maximum

	Gesund m (min/ max)	M. Crohn m (min/ max)		Colitis Ulcerosa m (min/ max)	Inf. Diarrhoe m (min/ max)
		aktiv	inaktiv		
Strecke in cm	150 (82/ 262)	174 (63/ 280)	112 (88/ 175)	137 (95/ 223)	175 (135/ 315)

Um verschiedene Darmabschnitte auszuwerten, wurden bei jedem Probanden und Patienten jeweils die gleichen Strecken ausgemessen und markiert. Schwerpunkt der ersten Strecke waren die folgenden 30 cm nach Magenausgang, die das Duodenum widerspiegeln (Abb. 9).

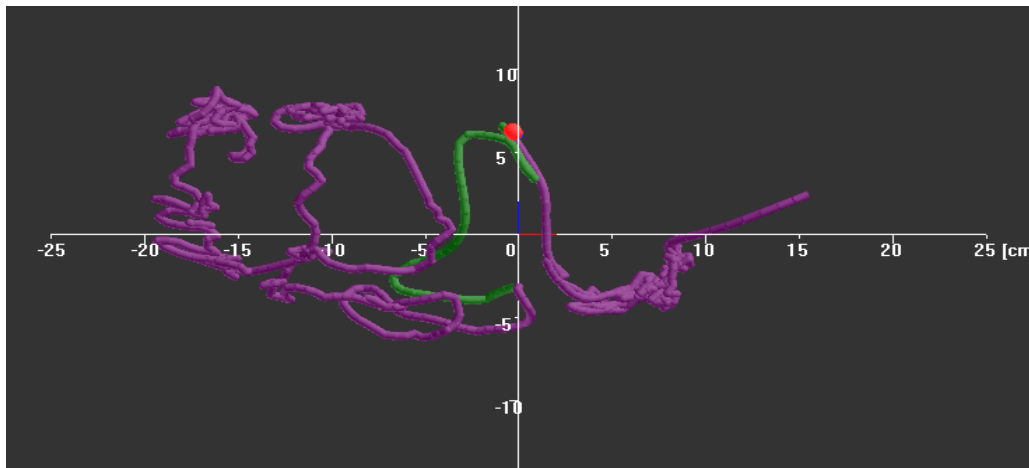


Abbildung 9: Darstellung des Duodenum (grün) als Streckenintervall 1

Die zweite 30 cm lange Strecke wurde genau einen Meter später gewählt – bei 130 cm nach dem Pylorus (Abb. 10). Somit konnte gewährleistet werden, dass jeweils die gleichen anatomischen Abschnitte des Darmes analysiert worden sind.

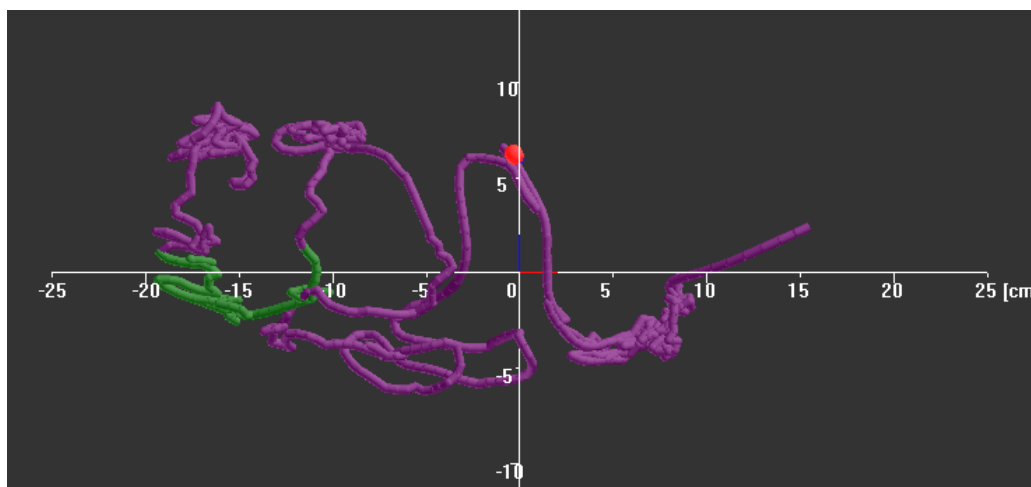


Abbildung 10: Markierung eines 30cm langen Dünndarmabschnittes (grün) 130cm nach Magenausgang; entspricht Streckenintervall 2

Es wurde untersucht, in welcher Zeit die Kapsel die markierten Strecken passierte. Dabei erfolgte einerseits der Vergleich der Verweildauer in den beiden Streckenintervallen innerhalb einer Person und andererseits zwischen den Patientengruppen.

Es zeigte sich, dass die Kapsel das Duodenum in allen Gruppen deutlich schneller durchwanderte als den zweiten markierten Abschnitt. Signifikant bei $p < 0,05$ war der Unterschied bei den Gesunden und der „aktiven“ Morbus Crohn – Gruppe.

Der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen ergab keine eindeutigen Unterschiede in der Passagezeit des Markers in der jeweils betrachteten Strecke: Abschnitt 1 wurde bei den Gesunden nach 7 Minuten verlassen. Bei den Patientengruppen war die Passagezeit um wenige Minuten verändert. Die zweite Strecke passierte der Marker bei den Gesunden in 13 Minuten. Bei den Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ergab sich eine bis sechs Minuten längere Dauer. Nach 12 Minuten wurde bei den infektiösen Durchfallerkrankten Abschnitt 2 verlassen. Die genauen Ergebnisse im Median zeigen Tabelle 8 und Abbildung 11. Die Zeitabweichungen zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Tabelle 8: Vergleich der Passagezeiten des Markers in zwei definierten Messabschnitten mit Median und Minimum/ Maximum
Abschnitt 1: 30cm nach Magenausgang = Duodenum
Abschnitt 2: 130-160cm nach Magenausgang = Ausschnitt Jejunum

	Gesund m (min/ max)	M. Crohn m (min/ max) aktiv	M. Crohn m (min/ max) inaktiv	Colitis Ulcerosa m (min/ max)	Inf. Diarrhoe m (min/ max)
Streckenintervall 1 Passagezeit in min	7 (2/ 17)	4 (2/ 14)	6 (6/ 21)	8 (3/ 33)	7 (4/ 22)
Streckenintervall 2 Passagezeit in min	13 (7/ 36)*	14 (7/ 18)*	19 (8/ 75)	16 (5/ 35)	12 (6/ 22)

* = signifikant ($p < 0,05$) längere Passagezeit im Vergleich zu Duodenum

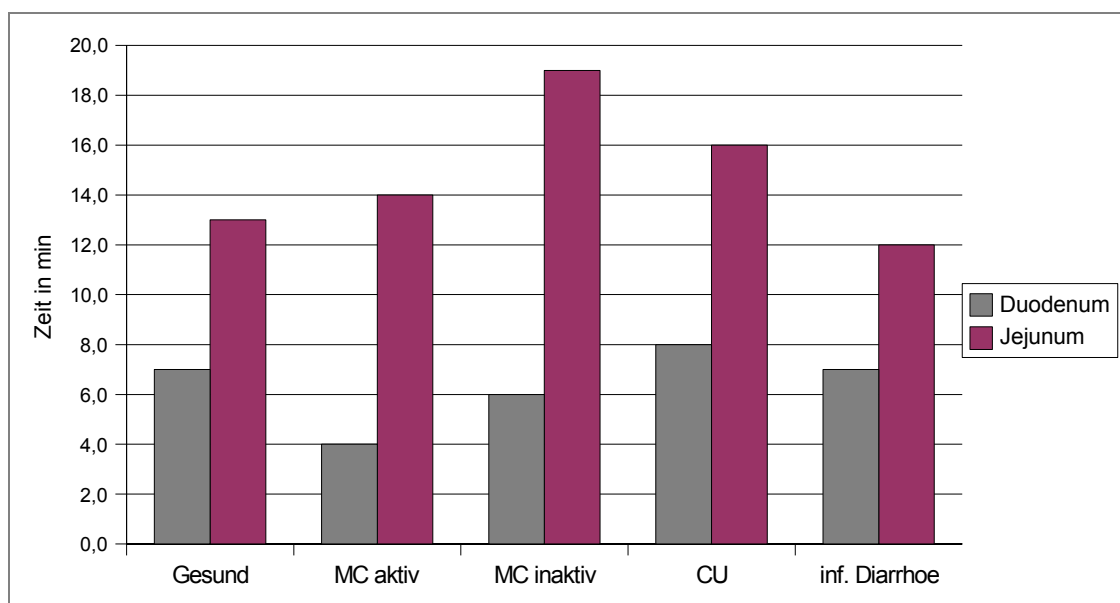


Abbildung 11: Vergleich der Passagezeiten des Markers in Messabschnitt 1+2 im Median
MC = Morbus Crohn; CU = Colitis Ulcerosa

4.3 Frequenzmessungen

Die Schrittmacherfrequenz änderte sich bei den Gesunden nach Verlassen des Pylorus sofort von 2,9 cpm im Magen auf 10,7 cpm (Abb. 12) in der ersten Stunde nach Magenausgang unabhängig vom zurückgelegten Weg. Dabei betrug das Minimum 8,4 cpm und das Maximum 12,9cpm.

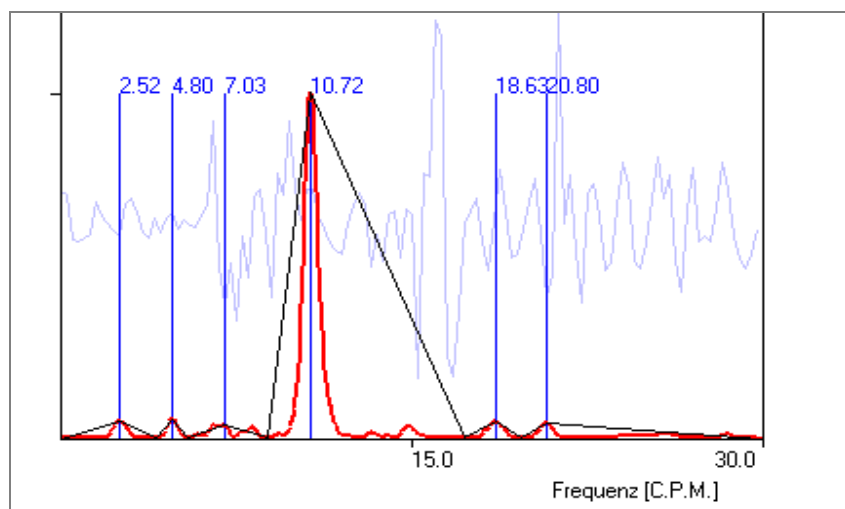


Abbildung 12: Frequenzanalyse des Markers im Dünndarm mit 10,7cpm als stärkste Frequenz

Die untersuchten Patientengruppen unterschieden sich im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant in ihrer Schrittmacherfrequenz von den Gesunden. Die Patienten mit einer Colitis Ulcerosa oder einem infektiösen Durchfall zeigten im Median 10,6 cpm.

Bei Betrachtung innerhalb des Morbus Crohn - Kollektives ergab der Mann-Whitney-Test allerdings einen signifikant langsameren Rhythmus ($p = 0,019$) der als „aktiv“ bewerteten Patienten.

Die Schrittmacherfrequenzen des Dünndarmes sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Durchschnittliche Schrittmacherfrequenz des Dünndarmes in der ersten Stunde nach Magenausgang im Median mit Minimum/ Maximum

	Gesund m (min/ max)	M. Crohn m (min/ max)		Colitis Ulcerosa m (min/ max)	Inf. Diarrhoe m (min/ max)
		aktiv	inaktiv		
Dünndarmfrequenz cpm	10,7 (8,4/12,9)	10,2 (9,9/10,6)*	11,2 (10,6/11,7)*	10,6 (8,2/11,6)	10,6 (8,4/11,8)

* = signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied innerhalb der M. Crohn – Gruppe mit Mann-Whitney-Test

Beim Vergleich der Grundrhythmen in den oben definierten Streckenintervallen konnte bei den Gesunden eine Abnahme von 10,7 cpm im Duodenum auf 10,0 cpm im Jejunum gemessen werden. Auch die Gruppe der infektiösen Durchfälle sowie die Morbus Crohn - Patienten in Remission zeigten einen Abfall der Schrittmacherfrequenz.

Die Personen mit einer „aktiven“ Morbus Crohn – Erkrankung und einer Colitis Ulcerosa ließen eine Tendenz in die gegenteilige Richtung verzeichnen: In der Morbus Crohn - Gruppe erhöhte sich die Frequenz von 8,7 cpm im Duodenum auf 10,2 cpm in Abschnitt 2. Bei den Colitis Ulcerosa Patienten zeigte sich ebenfalls eine leichte Zunahme der Schrittmacherfrequenz.

Diese intraindividuellen Frequenzveränderungen waren in keiner der Gruppen signifikant.

Auch die interindividuellen Rhythmusbetrachtungen zwischen den Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 10 und Abbildung 8 dargestellt

Tabelle 10: Vergleich der Schrittmacherfrequenzen des Dünndarmes in definierten Messabschnitten im Median mit Minimum/ Maximum

	Gesund m (min/ max)	M. Crohn m (min/ max)		Colitis Ulcerosa m (min/ max)	Inf. Diarrhoe m (min/ max)
		aktiv	inaktiv		
Dünndarmfrequenz cpm in Abschnitt 1	10,7 (6,5/11,8)	8,7 (8,1/12,1)	11,4 (10,6/11,8)	10,1 (6,3/12,7)	10,4 (8,5/11,7)
Dünndarmfrequenz cpm in Abschnitt 2	10,0 (6,3/12,8)	10,2 (9,8/10,9)	10,2 (6,7/11,8)	10,3 (9,6/12,4)	9,3 (4,6/11,3)

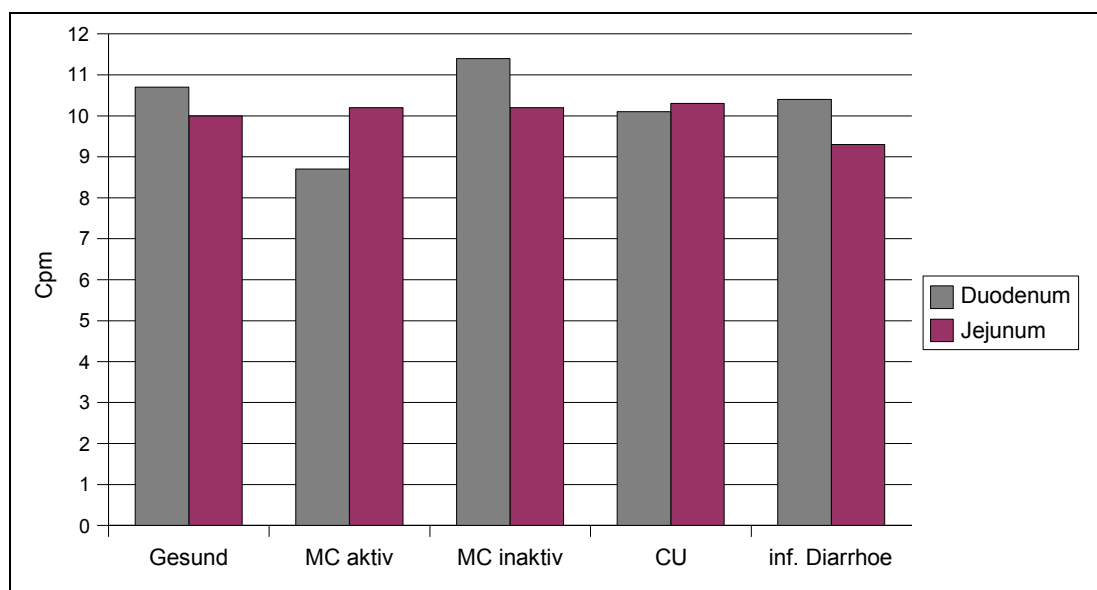


Abbildung 13: Durchschnittliche Schrittmacherfrequenz in Messabschnitt 1+2
MC = Morbus Crohn; CU = Colitis Ulcerosa

4.4 Phasen der schnellen Kapsel-Vorwärtsbewegungen

Während der Messungen fiel ein diskontinuierlicher Weitertransport des Markers auf. Er wurde nicht mit einer regelmäßigen Geschwindigkeit durch den Darm transportiert, sondern verweilte an manchen Stellen für kurze oder längere Zeit, um dann mit einer schnellen Vorwärtsbewegung weiter befördert zu werden. Daraufhin blieb er erneut an einer Stelle liegen und bewegte sich im Grundrhythmus des Dünndarmes, ohne eine sichtbare Strecke zu absolvieren.

Diese schnellen Vorwärtsbewegungen werden nachfolgend auch mit *Peak* bezeichnet und wurden genauer analysiert.

Ein Peak wurde in dieser Studie mit einer Geschwindigkeit von größer oder gleich 0,2 cm/s definiert. Mit Hilfe des Analyseprogrammes *MagMa* kann eine *Cut off-Linie* für die gewünschte Geschwindigkeit gewählt werden, die die schnellen von den langsamen Bewegungen trennt (Abb. 14). Das Programm misst und zählt die Überschreitungen dieser Linie und die Peaks können detailliert ausgewertet werden.

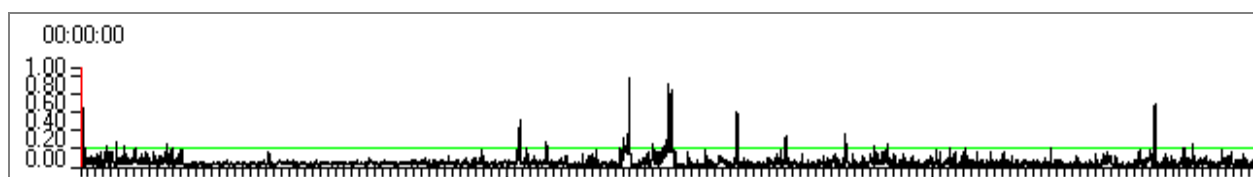


Abbildung 14: Darstellung der *Cut off – Linie* (grün) bei 0,2cm/s

Anzahl der Peaks

Zunächst wurden die einzelnen Vorwärtsbewegungen in den bekannten Streckenintervallen ausgezählt. Die Analyse der Ergebnisse innerhalb einer Person mittels des gepaarten t-Testes diente dem Verlauf der Peaks nach distal. Weiterhin wurde die Anzahl der Peaks zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen und den jeweiligen Messintervallen verglichen.

Dabei ergaben sich bei den gesunden Probanden im Median 5,5 Peaks im Duodenum. Im weiteren Verlauf erhöhte sich die Anzahl ausschließlich in dieser Gruppe signifikant ($p = 0,008$) auf 9,0 Peaks in der zweiten Strecke.

In der „aktiven“ Morbus Crohn - Gruppe wurden im Median 6,0 Peaks im Duodenum und 5,0 Peaks im nächsten Streckenintervall gemessen. Die Patienten in Remission wiesen eine nicht signifikant höhere Anzahl von 7,5 Peaks in beiden Intervallen auf.

Bei den an Colitis Ulcerosa Erkrankten zeigte sich eine nicht signifikante Erhöhung der Peakanzahl von 6,5 auf 8,0 Peaks im Median.

Die Gruppe der Patienten mit einem infektiösen Durchfall präsentierten 7,0 Peaks im Duodenum und 8,0 Peaks im Jejunum.

Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 11 und Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 11: Anzahl der Peaks in definierten Messabschnitten im Median mit Minimum/ Maximum

	Gesund m (min/ max)	M. Crohn m (min/ max)		Colitis Ulcerosa m (min/ max)	Inf. Diarrhoe m (min/ max)
		aktiv	inaktiv		
Streckenintervall 1 Anzahl der Peaks	5,5 (2/ 10)	6,0 (4/ 9)	7,5 (5/ 11)	6,5 (4/ 9)	7,0 (4/ 14)
Streckenintervall 2 Anzahl der Peaks	9,0 (4/ 20)*	5,0 (1/ 19)	7,5 (5/ 9)	8,0 (5/ 12)	8,0 (4/ 12)

* = signifikant ($p < 0,05$) höhere Peakanzahl als im Duodenum

Die genaue Betrachtung zwischen den Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Peaks.

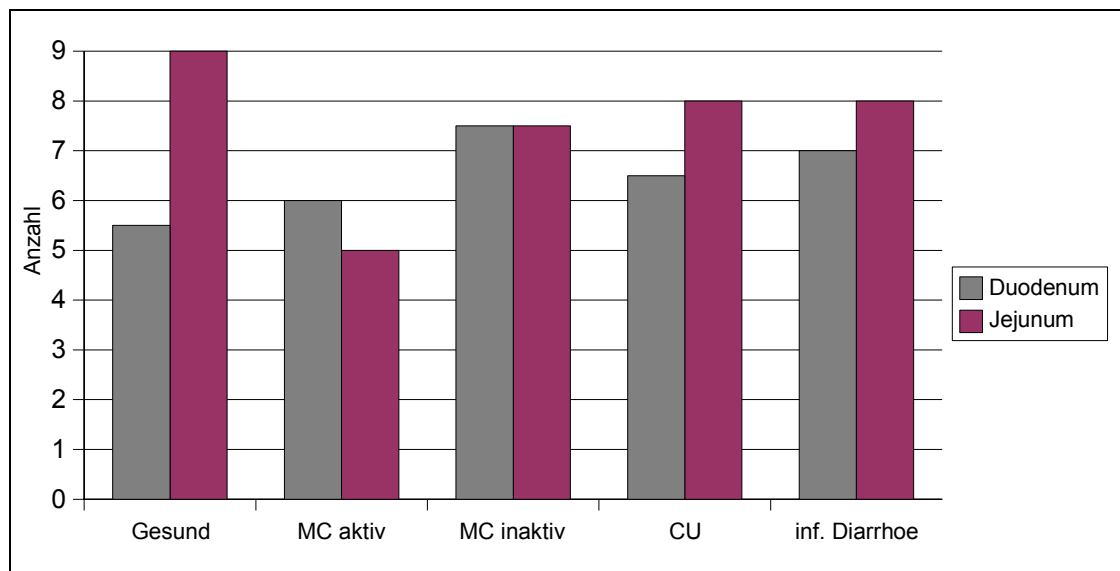


Abbildung 15: Vergleich der durchschnittlichen Summe der Peaks in den definierten Messabschnitten; MC = Morbus Crohn; CU = Colitis Ulcerosa

Zeitlicher Anteil der Peaks

In Hinblick auf die Gesamtzeit, welche die schnellen Vorwärtsbewegungen in Anspruch nehmen, wurden wiederholt die beiden Messabschnitte innerhalb einer Person untersucht sowie die Untersuchungsgruppen miteinander verglichen. Dabei erfolgte eine Messung der Gesamtzeit der Peaks und deren prozentualer Anteil an der Gesamtverweildauer des Markers innerhalb der bekannten Strecken. Somit konnte trotz unterschiedlicher Durchwanderungszeiten, die oben analysiert wurden, eine vergleichbare Basis geschaffen werden.

Bei den Gesunden waren in Abschnitt 1 im Median 13% der Verweildauer des Markers schnelle Vorwärtsbewegungen. Im zweiten Messbereich betrug der Anteil der Peaks im Median noch 4%. Ähnlich mit +/- 1% verhielten sich auch die errechneten Zeitanteile der Patientengruppen.

Die „aktiven“ Morbus Crohn - Patienten zeigten einen tendenziell höheren prozentualen Anteil der schnelleren Vorwärtsbewegungen von 26% an der Gesamtverweildauer des Magneten im untersuchten Intervall 1.

Die Ergebnisse im Median sind in Tabelle 12 und Abbildung 16 dargestellt.

Tabelle 12: Gesamtzeit der Peaks als prozentualer Teil der Verweildauer des Markers in Messabschnitt 1+2 mit Median und Minimum/ Maximum

	Gesund m (min/ max)	M. Crohn m (min/ max)		Colitis Ulcerosa m (min/ max)	Diarrhoe m (min/ max)
		aktiv	inaktiv		
Streckenintervall 1 Anteil der Peaks in %	13 (4/ 50)	26 (6/ 48)	12 (5/ 14)	13 (2/ 33)	14 (2/ 25)
Streckenintervall 2 Anteil der Peaks in %	4 (1/ 14)*	3 (3/ 20)*	3 (1/ 10)*	4 (1/ 20)	5 (1/ 13)*

* = signifikante ($p < 0,05$) Reduzierung des prozentualen Zeitanteils der Peaks vom Duodenum zum Jejunum

Die intraindividuellen Unterschiede konnten mit dem Wilcoxon-Test als signifikant in den Gruppen „Gesund, Morbus Crohn und Durchfall“ bewertet werden. Die Änderung des prozentualen Zeitanteils der Peaks in der Colitis Ulcerosa - Gruppe war nicht signifikant.

Zwischen den Untersuchungsgruppen und der jeweiligen Strecke ergaben sich mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede.

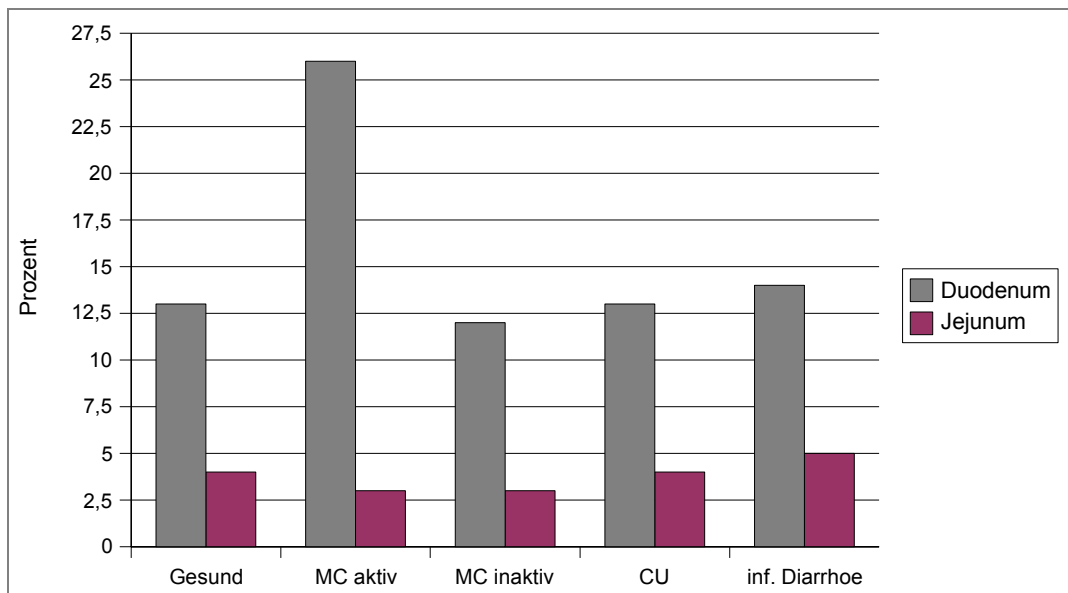


Abbildung 16: Prozentualer Zeitanteil der Peaks von der Gesamtverweildauer des Markers in Messabschnitt 1+2 im Median; MC = Morbus Crohn; CU = Colitis Ulcerosa

Charakteristik des Einzelpeaks

Um die Eigenschaften einer schnellen Vorwärtsbewegung genauer zu erfassen und mögliche Differenzen dieser Charakteristik zwischen den Gruppen aufzuzeigen, wurden die Peaks nach ihrer Dauer aufgeteilt.

Dabei wurden Intervalle von 1-5sec, 6-10sec sowie >10sec gewählt.

Im ersten Messbereich konnte bei den Gesunden, der infektiösen Durchfallgruppe und den Colitis Ulcerosa - Patienten keines der oben genannten Intervalle besonders oft verzeichnet werden. Es traten kurze wie lange Peaks innerhalb eines Individuums gleichermaßen auf.

Die Morbus Crohn – Patienten in Remission zeigten intraindividuell tendenziell mehr der kurzen Peaks. Die Peakdauer ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Häufigkeit der unterschiedlichen Dauer eines Peaks in Messbereich 1 mit Median und Minimum/ Maximum

Anzahl Peaks	Gesund m (min/ max)	M. Crohn m (min/ max)		Colitis Ulcerosa m (min/ max)	Inf. Diarrhoe m (min/ max)
		aktiv	inaktiv		
1-5 sec	2 (0/ 5)	3 (1/ 6)	4 (3/ 7)	3 (1/ 5)	2 (0/ 10)
6-10 sec	1 (0/ 6)	2 (0/ 2)	2 (0/ 5)	2 (0/ 3)	3 (0/ 9)
> 10 sec	1 (0/ 3)	2 (1/ 2)	1 (1/ 1)	2 (1/ 3)	1 (0/ 4)

Beim Vergleich der vier Gruppen untereinander waren keine Unterschiede in der Häufigkeit der Peakdauer herauszufiltern.

Im zweiten Messabschnitt waren in den Gruppen „Gesund, Colitis Ulcerosa und akute Diarrhoe“ die kurzen Peaks öfter vertreten. Mit Hilfe des Friedmann-Test bei $p < 0,001$ ist dies als signifikant zu bewerten. Die Morbus Crohn – Patienten in Remission zeigten ebenfalls diese Entwicklung. Die als „aktiv“ bewerteten Morbus Crohn – Patienten präsentierten eine Gleichverteilung im Auftreten der verschiedenen Peakdauer. Dies ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Häufigkeit der unterschiedlichen Dauer eines Peaks in Messabschnitt 2 mit Median und Minimum/ Maximum

Anzahl Peaks	Gesund m (min/ max)	M. Crohn m (min/ max)		Colitis Ulcerosa m (min/ max)	Inf. Diarrhoe m (min/ max)
		aktiv*	inaktiv		
1-5 sec	7 (2/ 15)*	2 (1/ 16)	7 (2/ 7)*	5 (1/ 10)*	4 (3/ 8)*
6-10 sec	1 (0/ 5)	2 (0/ 3)	2 (0/ 3)	3 (0/ 5)	3 (0/ 4)
> 10 sec	0 (0/ 2)	1 (0/ 1)	0 (0/ 1)	0 (0/ 3)	0 (0/ 1)

* = signifikant ($p < 0,001$) häufiger kurze Peaks (1-5 sec) im Jejunum innerhalb einer Person

Interindividuell waren die Häufigkeiten der unterschiedlichen Peakdauer nicht signifikant verschieden.

Weiterhin wurden sehr schnelle Vorwärtsbewegungen berücksichtigt, die eine Geschwindigkeit von $\geq 0,5$ cm/s aufwiesen. Der Kruskal-Wallis-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im jeweiligen Messabschnitt. Tabelle 15 zeigt die genauen Ergebnisse.

Tabelle 15: Anzahl der Peaks $\geq 0,5\text{cm/s}$ in Messabschnitt 1+2 mit Median und Minimum/ Maximum

Anzahl Peaks $\geq 0,5\text{cm/s}$	Gesund m und (min/ max)	M. Crohn m und (min/ max) aktiv	M. Crohn m und (min/ max) inaktiv	Colitis Ulcerosa m und (min/ max)	Inf. Diarrhoe m und (min/ max)
Streckenintervall 1	2 (1/ 4)	3 (1/ 6)	2 (1/ 3)	2 (1/ 3)	1 (0/ 4)
Streckenintervall 2	0 (0/ 3)*	0 (0/ 1)*	1 (0/ 2)*	0 (0/ 3)*	2 (0/ 3)**

* = signifikante ($p < 0,001$) Abnahme der sehr schnellen Peaks vom Duodenum zum Jejunum

** = tendenziell Zunahme der sehr schnellen Peaks vom Duodenum zum Jejunum

Intraindividuell gab es bei den gesunden Probanden im Verlauf mit $p < 0,0001$ eine signifikante Abnahme der Anzahl der Peaks mit sehr hoher Geschwindigkeit. Auch die Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung präsentierten diese Entwicklung.

Diese Eigenschaft konnte jedoch bei den akuten Durchfallerkrankten nicht erfasst werden ($p > 0,999$) und ist in Abbildung 17 dargestellt.

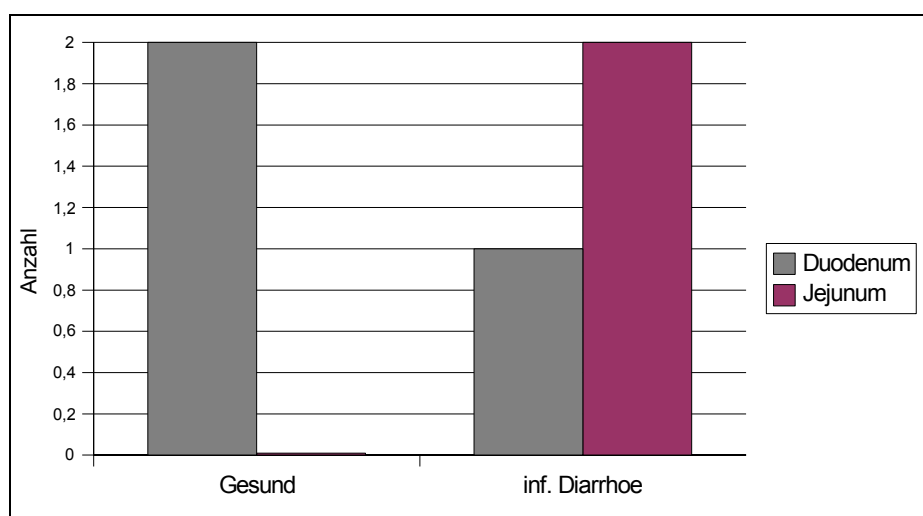


Abbildung 17: Anzahl der Peaks im Median mit einer Geschwindigkeit $\geq 0,5\text{cm/s}$ bei den Gesunden und den akuten Durchfallerkrankten in Messabschnitt 1+2

4.5 Korrelationsanalysen

Für den Test auf einen Zusammenhang zwischen der Verweildauer des Markers in definierten Streckenintervallen und dem prozentualen Zeitanteil der schnellen Vorwärtsbewegungen wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

Bei den gesunden Probanden betrug in Messabschnitt 1 der Korrelationskoeffizient $r = -0,95$, was

auf einen starken monotonen Zusammenhang hinweist. Bei einem p-Wert $< 0,0001$ kann auf eine eindeutige Signifikanz geschlossen werden.

Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 18 dargestellt.

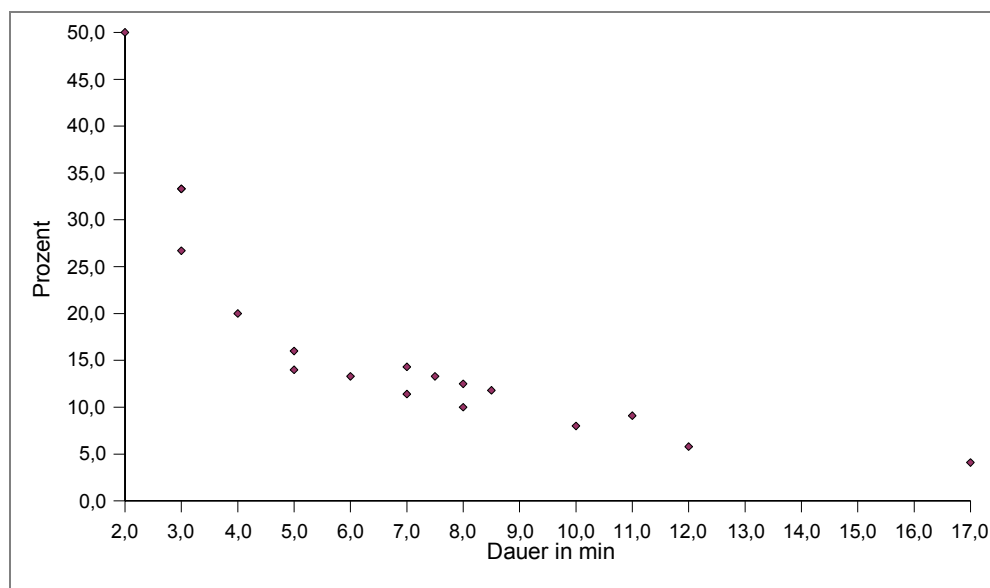


Abbildung 18: Korrelation von Verweildauer des Markers und prozentualem Zeitanteil der Peaks bei Gesunden im Duodenum

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch im Messabschnitt 2 für die Probanden und die Patientengruppe mit einer Colitis Ulcerosa.

Die gesamte Morbus Crohn – und akute Durchfallgruppe zeigte ausschließlich im Duodenum einen negativen Zusammenhang. Im Intervall 2 ergab sich keine signifikante Korrelation der oben genannten Parameter. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Korrelation von Verweildauer des Markers und prozentualem Zeitanteil der Peaks auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$: Korrelationskoeffizient nach Pearson (r_p) und Spearman (r_s)

	Gesund	M. Crohn		Colitis Ulcerosa	Inf. Diarrhoe
		aktiv	inaktiv		
Streckenintervall 1	$r_s = -0,95^*$ $p < 0,0001$	$r_p = -0,89^*$ $p = 0,017$	$r_s = -0,99^*$ $p = 0,012$	$r_s = -1,0^*$ $p < 0,0001$	$r_p = -0,91^*$ $p = 0,004$
Streckenintervall 2	$r_s = -0,91^*$ $p < 0,0001$	$r_s = -0,32$ $p = 0,56$	$r_p = -0,74$ $p = 0,26$	$r_s = -0,99^*$ $p < 0,0001$	$r_p = -0,62$ $p = 0,14$

* = signifikante Korrelation

Weiterhin wurde der lineare Zusammenhang zwischen der Verweildauer des Markers und der Anzahl der Peaks untersucht. Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab in Streckenabschnitt 2 bei den Gesunden einen negativen Koeffizienten von $r = -0,53$, der einen mittleren Zusammenhang beschreibt bei einer klaren Signifikanz mit $p = 0,017$. Dies zeigt Abbildung 19.

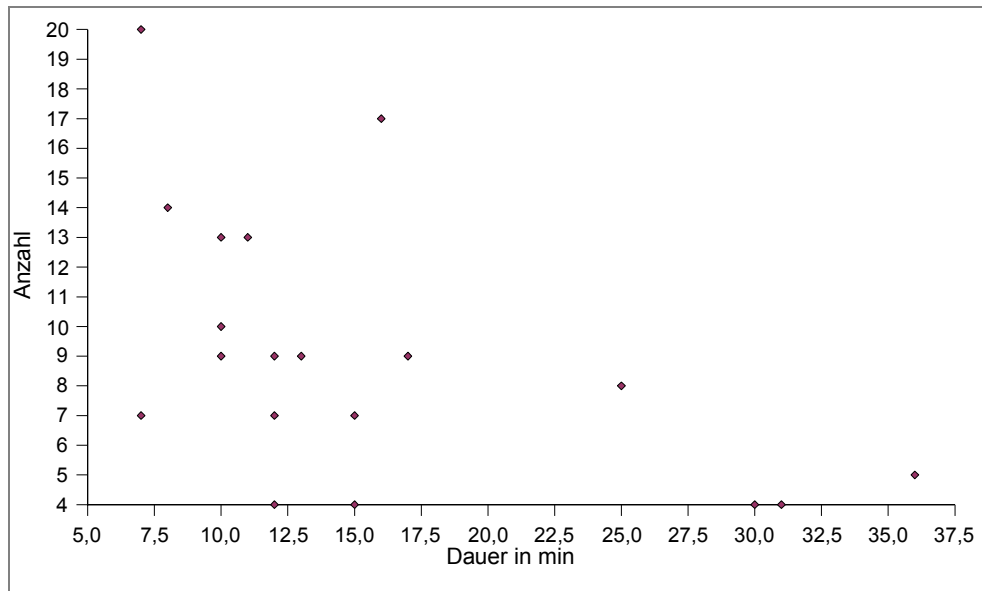


Abbildung 19: Korrelation von Verweildauer des Markers und Anzahl der Peaks bei der gesunden Gruppe im Jejunum

Die Patienten mit einem Morbus Crohn, einer Colitis Ulcerosa und einer infektiösen Durchfallerkrankung wiesen keine Korrelationen von der Verweildauer des Markers und der Anzahl der Peaks auf. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Korrelation von Verweildauer des Markers und Anzahl der Peaks auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$: Korrelationskoeffizient nach Pearson (r_p) und Spearman (r_s)

	Gesund	M. Crohn		Colitis Ulcerosa	Inf. Diarrhoe
		aktiv	inaktiv		
Streckenintervall 1	$r_p = 0,17$ $p = 0,48$	$r_p = 0,72$ $p = 0,11$	$r_p = 0,51$ $p = 0,5$	$r_p = -0,15$ $p = 0,68$	$r_p = -0,48$ $p = 0,27$
Streckenintervall 2	$r_p = -0,53^*$ $p = 0,017$	$r_s = -0,26$ $p = 0,66$	$r_s = -0,6$ $p = 0,42$	$r_s = -0,35$ $p = 0,32$	$r_p = 0,006$ $p = 0,99$

* = signifikante Korrelation

Bei Betrachtung der gesamten Morbus Crohn - Patienten zeigte sich allerdings im Messbereich 1 ein positiver linearer Zusammenhang nach Pearson mit $r = 0,66$. Dies weist auf einen mittleren Zusammenhang hin. Ein p-Wert von 0,038 bedeutet in dieser Studie mit einem Niveau $< 0,05$ eine Signifikanz. In Abbildung 20 ist dieser Sachverhalt dargestellt.

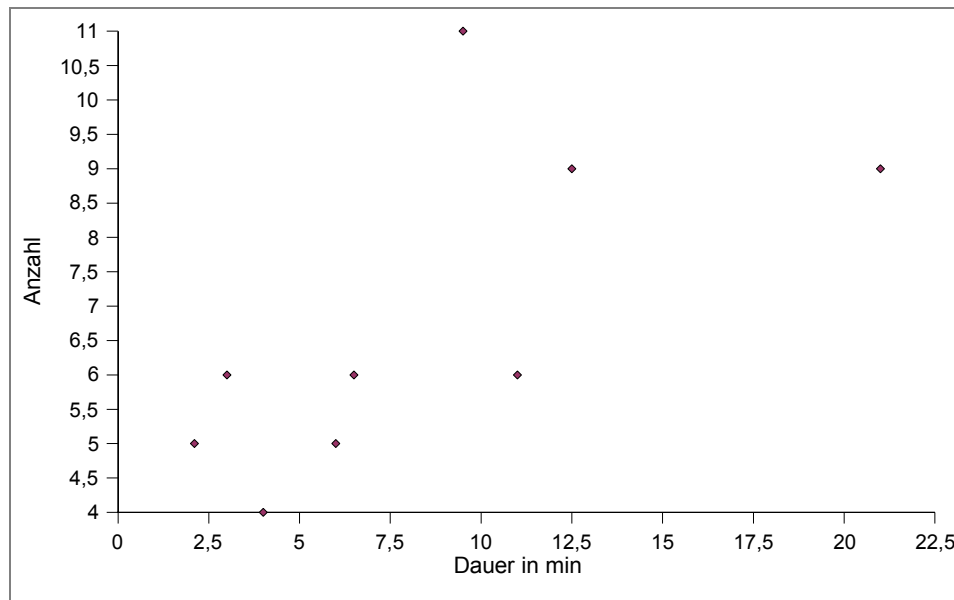


Abbildung 20: Korrelation von Verweildauer des Markers und Anzahl der Peaks bei der Morbus Crohn - Gruppe im Duodenum

Um den Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Verweildauer der Kapsel in einem Streckenintervall zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Diese ergab ausschließlich bei den Colitis Ulcerosa - Patienten im Duodenum einen starken linearen Zusammenhang bei $r = -0,72$. Mit einem p-Wert von 0,02 war dieser als signifikant zu bewerten.

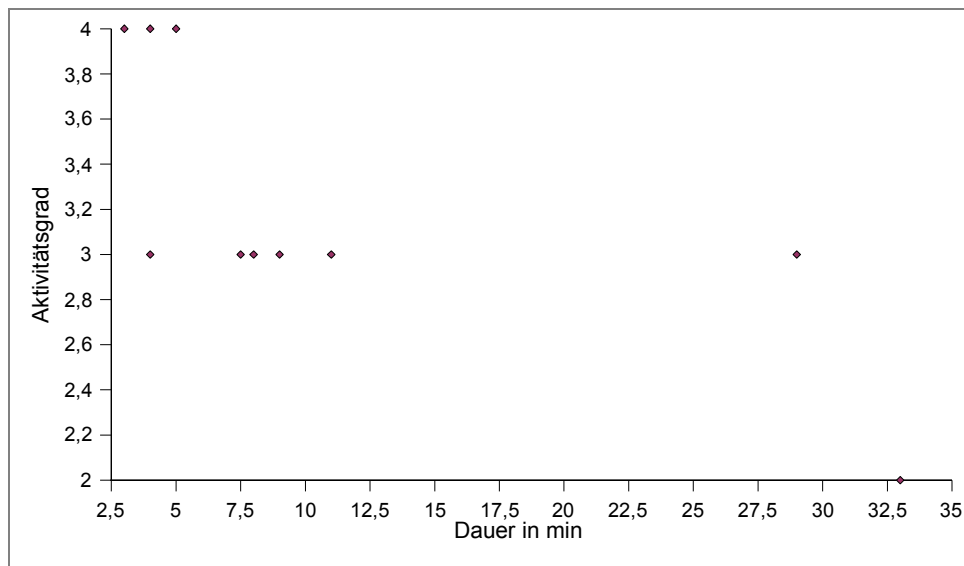


Abbildung 21: Korrelation von Verweildauer des Markers und Krankheitsaktivität bei den Colitis Ulcerosa - Patienten im Duodenum

Außerdem zeigte sich ein starker positiver linearer Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität der Colitis Ulcerosa - Gruppe und dem prozentualen Zeitanteil der Peaks im Messabschnitt 1. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug $r = 0,77$ mit einer klaren Signifikanz bei $p = 0,0099$.

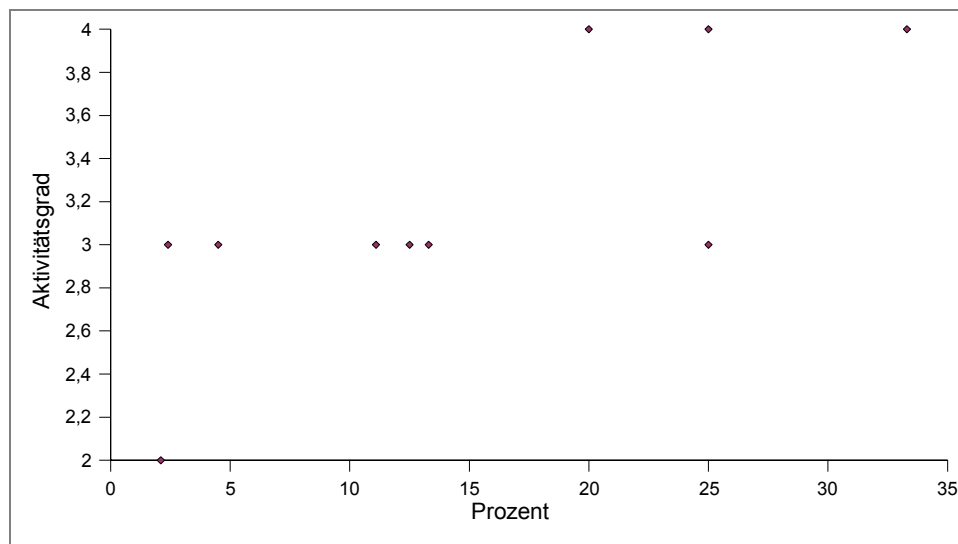


Abbildung 22: Korrelation von prozentualen Zeitanteil der Peaks und Krankheitsaktivität bei den Colitis Ulcerosa - Patienten im Duodenum

In der Patienten - Gruppe mit einer Morbus Crohn - Erkrankung ergaben sich keine Zusammenhänge von Motilitätseigenschaften und ihrer jeweiligen Krankheitsaktivität.

5 Diskussion

5.1 Vorbetrachtungen

Nachdem das Messprogramm *Macloc* gestartet wurde, war der Marker auf dem Bildschirm sichtbar. Dabei konnte sein gesamter Weg von der Mundhöhle bis weit in den Dünndarm ständig beobachtet werden.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Probanden und Patienten mindestens sechs Stunden nüchtern. Zum Schlucken des Markers wurden 70 ml Wasser gereicht, welches die Nüchternmotilität nicht beeinflusst (Rexroth 2005). Auch sein Eigengewicht von 1 g unterbricht den interdigestiven Motilitätsstatus nicht (Code und Marlett 1975, Thompson und Wingate 1988).

Eine deutliche Kipp- und Fallbewegung markierte den Eintritt der Kapsel in den Magen. Anfangs verblieb der Magnet meist an einer Stelle im Magen und bewegte sich nicht Richtung Pylorus. Das entsprach der Phase I der Nüchternmotilität, welche *slow waves* ohne Kontraktionen hervorbringt (Vantrappen et al. 1977, Conklin 1992). Im MAGMA konnten allerdings ständig minimale Bewegungen mit einer Frequenz von durchschnittlich 2,9 cpm gemessen werden. Somit kann angenommen werden, dass die *slow waves* in der Phase I nicht nur elektrische Potentiale darstellen, sondern durchaus zu minimalen Kontraktionen führen (Hocke et al. 2008).

Nach wenigen Minuten bis zu drei Stunden präsentierte die Kapsel starke auslenkende Bewegungen, die der Phase II zuzuordnen waren. Sie ist charakterisiert durch unregelmäßige Kontraktionen (Thomson et al. 2001), weil noch nicht jeder *slow wave* ein kontraktionsauslösendes Spikepotential aufgelagert ist. Dennoch wurden in den Messungen ständig Markerbewegungen verzeichnet.

Der Phase II folgten entweder erneut minimale Bewegungen des Magneten, die mit Phase I vergleichbar waren oder eine noch stärkere Vorwärtsbewegung, die den Marker aus dem Magen beförderte und als Phase III zu deuten war. Diese Aktivitätsfront beinhaltet einen intensiven Schub aus regelmäßigen rhythmischen Kontraktionen in aboraler Richtung. Alle *slow wave* Signale werden von Spikepotentialen begleitet (Vantrappen et al. 1977, Conklin 1992, Weißbrodt 1992, Barnert und Wienbeck 1996). Die resultierenden Kontraktionen zeigten demzufolge eine Frequenz von ca. 2,9 cpm.

Als unverdaulicher Mageninhalt wird die Kapsel aufgrund der *Housekeeper – Funktion* in Phase III über den Pylorus in den Zwölffingerdarm transportiert (Vantrappen et al. 1977). Mit Hilfe des gut

sichtbaren duodenalen C und der sofortigen Änderung der Schrittmacherfrequenz von 2,9 auf durchschnittlich 10,6 cpm konnte dieser Weg bei jedem Teilnehmer lokalisiert und nachvollzogen werden.

Ähnliche Ergebnisse sind mit der Elektrogastrografie in Simultanmessung mit dem MAGMA erzielt worden (Schöne 2008).

Da in allen Patientengruppen die Schrittmacherfrequenz im Magen ebenfalls bei durchschnittlich 2,9 bis 3,0 cpm lag, ist anzunehmen, dass der *Migrating Motor Complex (MMC)* bei der Entstehung der *slow waves* nicht beeinträchtigt ist. Kohno et al. beschrieben 2006 mit Hilfe der Elektrogastrografie bei Morbus Crohn - Patienten ebenfalls eine Schrittmacherfrequenz von ca. 3,0 cpm, die sich von den Gesunden nicht wesentlich unterschied.

Nach Verlassen des Pylorus und mit Eintritt in den Zwölffingerdarm wurde auf dem Bildschirm ein C-förmiges Wegstück mit einer anschließend horizontalen Strecke sichtbar, die bei jedem Probanden und Patienten in fast identischer Kopie darstellbar war. Nach anatomischen Kenntnissen kann dieser Abschnitt dem fixierten Duodenum zugeordnet werden (Weitschies et al. 2005).

Daraufhin folgte eine Annäherung der Kapsel an die Bauchdecke mit anschließendem Richtungswechsel nach caudal. Aufgrund dieser Bewegungsform direkt nach dem Zwölffingerdarm ist auf die ebenfalls gut sichtbare Flexura Duodenojejunalis zu schließen.

Im weiteren Verlauf der Markerpassage waren verschieden stark ausladende Wegschlaufen auf dem Bildschirm auffällig, die eine genaue anatomische Zuordnung erschwerten. Mit der natürlich schwankenden Länge und Lage des übrigen Dünndarmes sind solche Unterschiede zu erklären (Parkman et al. 1995, Lin et al. 2006).

Um definierte Darmabschnitte analysieren zu können, wurden zwei Streckenintervalle von jeweils 30 cm Länge mit einem Abstand von einem Meter gewählt. Der erste Teil repräsentiert das Duodenum. Mit einer anatomischen Längenspanne von 20 bis 30 cm (Stathopoulos et al. 2005) kann davon ausgegangen werden, dass die ersten 30 cm nach dem Pylorus den größten Teil des Zwölffingerdarmes beinhalten. Das zweite Messintervall spiegelt einen 30 cm langen Abschnitt im Leerdarm wieder. Mit einem Meter Distanz zwischen den Untersuchungsstrecken wurden anatomisch und physiologisch verschiedene Darmanteile analysiert.

5.2 Frequenzanalysen des Dünndarmes

Die gemessenen Schrittmacherfrequenzen von 10,7 cpm im Duodenum bestätigen die in der Literatur beschriebenen Werte von 9-12 cpm (Wingate 1993, Barnert und Wienbeck 1996, Wang und Chen 2001).

Da wiederholt in allen Gruppen ähnliche *slow wave* - Folgen gemessen wurden, scheint auch im Dünndarm der MMC bei der Entstehung des Grundrhythmus nicht verändert zu sein.

Dennoch fiel innerhalb des Morbus Crohn – Kollektives ein signifikant langsamerer Rhythmus von 10,2 cpm bei den als „aktiv“ Bewerteten auf im Vergleich zu den Patienten in Remission mit 11,2 cpm. Dies könnte auf eine Beeinträchtigung im MMC mit Reduzierung der Schrittmacherfrequenz hinweisen. Bereits 1989 veröffentlichte Wingate Daten über eine Frequenzminderung im MMC bei Personen mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Porcher et al. beschrieben 2002 eine Schädigung bzw. ein Fehlen der *Interstitiellen Zellen von Cajal (ICC)* bei Patienten mit einem Morbus Crohn. Diese bilden eine wichtige Grundlage in der gastrointestinalen Motilität, indem sie die rhythmische Aktivität der Muskelzellen initiieren und koordinieren (Rich et al. 2002). Es ist bewiesen, dass die gemessenen elektrischen Potentiale eng verbunden und sogar identisch mit aufgezeichneten Kontraktionen der Darmmuskulatur sind (Martinez-de-Juan et al. 2000).

Im Verlauf des Dünndarmes sinkt die Grundfrequenz von ca. 10-11 cpm auf 8-9 cpm ab (Weißbrodt 1992, Lin et al. 2006). Nach Lammers und Stephan (2007) entsteht dieser Gradient aufgrund von geblockten *slow waves*, die hauptsächlich aus dem Schrittmacherzentrum wenige Zentimeter nach dem Pylorus stammen. Die spontan unterdrückten *slow waves* fielen in die Refraktärphase der vorhergehenden Welle und reduzieren somit die Potentialhäufigkeit. Folglich entsteht ein Frequenzgradient.

In der vorliegenden Studie zeichnet sich solch eine Entwicklung in der gesunden Gruppe, bei den Morbus Crohn – Patienten in Remission und den akuten Durchfallerkrankten ab. Höchstwahrscheinlich war die Distanz der beiden Streckenintervalle noch zu kurz, um eine signifikante Abnahme der Frequenz messen zu können. Aufgrund der relativ langen Untersuchungsdauer von bis zu vier Stunden war es nicht in allen Fällen möglich, noch weiter entfernte Darmabschnitte zu analysieren und vergleichbar zu machen.

Bei den Patienten mit einem „aktiven“ Morbus Crohn und einer Colitis Ulcerosa scheint sich die Schrittmacherfrequenz im Verlauf leicht zu erhöhen bzw. zu stagnieren. Vanderwinden und Rumessen beschrieben 1999 eine Veränderung der *slow waves* bei Colitis Ulcerosa - Patienten aufgrund der krankhaften Störung der ICC. In welcher Ausprägung oder Richtung diese Änderungen auftraten, konnte jedoch nicht ermittelt werden. Ähnliche Resultate veröffentlichten

Porcher et al. 2002 bei Morbus Crohn Patienten. Bei einer Veränderung oder Störung von Refraktärzeiten der ICC könnte eine Entstehung des Gradienten gehindert werden und die Ergebnisse erklären.

Um dies genauer zu analysieren, müssen im Folgenden die einzelnen schnellen Vorwärtsbewegungen der Kapsel diskutiert werden.

5.3 Morbus Crohn - Patienten zeigen veränderte Phasen der schnellen Kapsel-Vorwärtsbewegungen

Der Marker wurde im weiteren Verlauf nicht kontinuierlich durch den Dünndarm bewegt. Er zeigte Phasen eines längeren Ruhestadiums oder unregelmäßiger Vorwärtsbewegungen. Sie spiegeln am ehesten – wie im Magen – die interdigestive Motilität wieder, welche auch im Dünndarm aus den drei charakteristischen Phasen besteht. Eine erste Ruhephase wurde bei vielen Untersuchungen im proximalen Duodenum beobachtet. Dort lag die Kapsel bis zu einer Stunde und bewegte sich im Grundrhythmus des oberen Dünndarmes, ohne einen Weg zurückzulegen. Einerseits ist es möglich, dass sich der Zwölffingerdarm gerade in Phase I der interdigestiven Motilität befand und der Magnet erst mit Hilfe von Phase II weiter befördert wurde. Andererseits lässt die liegende Position der Untersuchungsperson vermuten, dass die Kapsel nicht aus der anatomisch tiefsten Stelle des Duodenums bewegt werden konnte. Erst mit Phase III und deren stärksten Kontraktionen könnte sie ergriffen und weiter transportiert worden sein.

Die zweite Ruhephase fand sich meist am distalen Ende des Zwölffingerdarmes beim Übergang in das Jejunum und wird mit den oben genannten Möglichkeiten begründet.

Die schnellen Vorwärtsbewegungen wurden in dieser Studie ab 0,2 cm/s definiert, weil damit ein gut verständlicher und vergleichbarer Zahlenwert entstand.

Zunächst sind die *Peaks* ausgezählt worden, d.h. jede Übertretung über die definierte *Cut off* – Linie von 0,2 cm/s wurde unabhängig von ihrer Größe oder Länge registriert.

Dabei fiel ausschließlich bei den Probanden eine signifikante Steigerung der Anzahl der Peaks von Messabschnitt 1 nach Messabschnitt 2 auf. Aufgrund der wesentlich längeren Verweildauer des Markers im Intervall 2 ist denkbar, dass er häufiger von einer starken Kontraktion erfasst werden könnte. Andererseits müsste bei vielen Spikepotentialen die Kapsel schneller vorwärts bewegt werden und die untersuchte Strecke eher verlassen.

Deshalb wurde die Gesamtzeit der schnellen Vorwärtsbewegungen berechnet und als prozentualer Zeitanteil der Verweildauer des Markers angegeben. Nun war es möglich, eine vergleichbare Basis

zu schaffen – unabhängig von der individuellen Passagezeit in den definierten Streckenintervallen. Es zeigte sich, dass bei den Gesunden ca. 13 % der Aufenthaltszeit des Markers im Duodenum aus schnellen Vorwärtsbewegungen bestand. In Messabschnitt 2 waren es nur ca. 4 %. Dabei unterschieden sich die „ruhenden“ Morbus Crohn – und die akuten Durchfallpatienten nicht wesentlich von den Probanden. Die Colitis Ulcerosa – Gruppe reduzierte ihren prozentualen Anteil nicht signifikant, was anhand von Ausreißern zu erklären ist.

Im „aktiven“ Morbus Crohn – Kollektiv imponierte im Intervall 1 eine deutlich längere Zeitdauer der Peaks von 26 %, die nicht signifikant höher war als bei den anderen Gruppen. Dies ist am ehesten auf die kleine Versuchsgruppe zurückzuführen, denn es fielen keine Ausreißer auf. Trotz des höheren Gesamtzeitanteils der schnellen Bewegungen fällt keine signifikant schnellere Durchwanderung der Kapsel in diesem Messbereich auf. Es könnte sich um ineffektive starke Spikepotentiale handeln, die zwar messbare schnelle Bewegungen hervorrufen, aber keinen gerichteten Abtransport der Kapsel ermöglichen.

Insgesamt wird die Vermutung einer kürzeren Passagezeit der Kapsel bei hoher Bewegungsgeschwindigkeit untermauert. Die Ergebnisse decken sich mit der Tatsache, dass aufgrund des Schrittmacherfrequenzgradienten nach aboral auch eine Abnahme der Spikepotentiale besteht. Somit sinkt die Kontraktionsfrequenz und der zeitliche Anteil schneller Kapselbewegungen, wie schon Weißbrodt zeigte (Weißbrodt 1992).

Es ist zu beachten, dass die Anzahl der Peaks bei den Gesunden in Messabschnitt 2 weit höher ist als bei den Patientengruppen - trotz ähnlichem prozentualen Anteil und Passagezeit. Das wirft den Gedanken auf, die einzelnen Peaks könnten bei den Patienten länger dauern als bei den Gesunden. Dazu wurden die Vorwärtsbewegungen einzeln betrachtet, indem sie nach ihrer Zeitdauer und sehr schnellen Geschwindigkeiten ($\geq 0,5$ cm/s) aufgespalten worden sind.

Im Duodenum waren bei den Morbus Crohn – Patienten in Remission tendenziell mehr der kurzen Peaks von 1-5 sec vertreten. In den anderen Untersuchungsgruppen traten alle verschieden lange Peaks gleich häufig auf in einem Verhältnis von ca. 1:1. Beim Vergleich zwischen den Kollektiven konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die Verminderung und der Verlust der ICC bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Porcher et al. 2002) könnte zu einer Veränderung in der Triggerung der Kontraktionen führen. Es ist möglich, dass die in ihrer Zahl verminderten ICC nicht die nötigen Potentiale erzeugen, um längere Peaks entstehen zu lassen. Eine Reduktion in der Amplitude und der Anzahl von Kontraktionen bei andauernden Durchfällen sowie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde beschrieben (Spiller 2006, Schepper et al. 2008). Dies könnte vermehrt kurze Peaks zur

Folge haben. Es stellt sich die Frage, ob ein solches Ergebnis bei Patienten in Remission die Vorstufe zu einem erneuten Schub darstellt oder wegen der kleinen Messanzahl zufällig entstand. Denn es ist bekannt, dass eine verminderte Motilität mit einer Überbesiedlung von Bakterien assoziiert ist, welche anteilig an den Symptomen der organischen und funktionellen Erkrankungen beteiligt ist (Stanghellini et al. 2000, Chelimsky und Chelimsky 2003, Porras et al. 2004).

Im zweiten Messabschnitt waren bei den Probanden die kurzen Bewegungen von 1-5 sec Länge signifikant häufiger (im Verhältnis ca. 6:1) vertreten als die länger dauernden Vorwärtsbewegungen. Das stimmt mit der höheren Peakanzahl überein. Dies scheint kein zufälliges Ergebnis zu sein, wenn man die längere Verweildauer in Messabschnitt 2 betrachtet. Mit verhältnismäßig vielen kurzen Vorwärtsbewegungen, ist es denkbar, dass der Marker mehr Zeit braucht, um die Strecke zu absolvieren.

Die Morbus Crohn - Patienten in Remission zeigten ein ähnliches Verhältnis, die Colitis Ulcerosa – Patienten und die akut Durchfallerkrankten wiesen bereits weniger kurze Bewegungen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Es fiel ausschließlich bei der „aktiven“ Morbus Crohn - Gruppe intraindividuell eine relative Gleichverteilung aller verschiedenen dauernden Peaks auf. Dies kann erneut ein Zeichen einer Umstrukturierung der gezielten Potentiale darstellen.

Conklin beschreibt 1992 eine Dauer der Schwellenpotentiale in Phase II von ca. fünf Sekunden. In Phase III kommen länger dauernde und stärkere Spikepotentiale hinzu. Man kann annehmen, dass im Duodenum die Phase III länger und stärker als im Jejunum ist und im weiteren Verlauf des Dünndarmes stetig in Stärke und Dauer abnimmt. Das würde mit der Meinung von Janssens et al. (1992), Stanghellini et al. (2000) und Husebye (2002) übereinstimmen.

5.4 Diarrhoe wird hauptsächlich im distalen Dünndarm generiert

Bei Betrachtung der sehr schnellen Vorwärtsbewegungen von $\geq 0,5$ cm/s fiel in den Gruppen „Gesund, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa“ eine signifikante Abnahme von zwei gezählten Peaks im Duodenum zu keinem sehr schnellen Peak in Messabschnitt 2 auf. Das könnte erneut die schnellere Passage des Markers im Intervall 1 erklären. Die Annahme, dass die Phase III mit den charakteristischen starken und langen Potentialen im Zwölffingerdarm intensiver auftritt, wird bekräftigt.

Allerdings zeigte die Durchfallgruppe diese Entwicklung nicht. Die sehr schnellen Peaks nahmen im Jejunum tendenziell zu. Aufgrund der infektiösen Erkrankung verändert sich die

Schleimhautpermeabilität. Vermehrte Sekretion sowie propulsive Aktivität sind Mechanismen, die Toxine aus dem Gastrointestinaltrakt zu eliminieren (Spiller 2006). Die Enterotoxine schaden dem strukturellen Aufbau der Schleimhaut mit gestörter Absorption und gesteigerter Wasser- und Elektrolytabgabe als Folge (Giannella et al. 1973, Gianella 1979, Stephan et al. 1985, Reeves-Darby et al. 1995). Da die Symptome bereits zwei Tage bestanden und die Patienten noch ca. fünf mal dünnen Stuhlgang am Tag hatten, ist es möglich, dass diese Ergebnisse bereits abgeschwächt sind. Im Akutstadium könnte auch im Duodenum eine Veränderung hinsichtlich der starken und langen Vorwärtsbewegungen und Transitzeit des Markers bestehen. Eine zeitlich eher stattfindende Untersuchung war aufgrund der Versuchsanordnung und dem Patientenbefinden jedoch nicht durchzuführen. Unterbrechungen während einer Messung z.B. für den Toilettengang sind prinzipiell möglich. Weil eine Offsetkorrektur nötig ist und eine um wenige Millimeter veränderte Lage des Patienten auftritt, müsste eine neue Messung gestartet und die Wegstrecken getrennt voneinander betrachtet werden. Nach mehrmaligem Unterbrechen einer Messung wäre jedoch der Verlauf der Kapsel schlechter nachvollziehbar. Die Gefahr von übersprungenen Darmanteilen bei schneller Passagezeit steigt.

Andererseits wird das Symptom „Durchfall“ eher in unteren Darmregionen verursacht (Grybäck et al. 2002). In deren Studie wurde die Darmtransitzeit mit Hilfe der Szintigrafie bestimmt. Dort zeigten akute Durchfallpatienten eine normale Passagezeit im oberen Dünndarm. Zusätzlich fiel in der simultanen Manometrie keine Veränderung in den Druckamplituden auf. Ab dem distalen Dünndarm wurde bei Durchfallpatienten ein schnellerer Transit aufgezeichnet. Dies könnte somit die erst im Jejunum auftretenden Veränderungen erklären.

Auch im Colon bei Colitis Ulcerosa – Patienten fielen stark verminderte Kontraktionsamplituden und -frequenzen bei einer Störung der muskulären Antwort auf (Reddy et al. 1991, Boyer et al. 1997). Coulie et al. (2000) äußerten die Hypothese einer reduzierten Elastizität und Speicherfunktion des Colons, die zu einer Überladung von Darminhalt aus oberen Abschnitten führt. Folglich kommt es zu schleimigem Durchfall. Ohama et al. fanden 2008 eine unterschiedliche Beteiligung der Wandmuskelschichten im Gewebe bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Dabei war die kontraktile Antwort der zirkulären Muskelschicht vermindert und die der longitudinalen verstärkt. Dies könnte einen wichtigen Grund in der distalen Entstehung des Symptoms „Durchfall“ darstellen.

5.5 Die Kapselpassage im oberen Dünndarm ist bei Durchfallerkrankungen nicht signifikant gesteigert.

Bei Betrachtung der Wegstrecke, die der Marker in der ersten Stunde nach Magenausgang zurücklegte, konnten bei Strecken von 112 – 175 cm keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen festgestellt werden. Dennoch zeigten die „aktiven“ Morbus Crohn – Patienten einen tendenziell weiter zurückgelegten Weg des Markers mit 174 cm als die Patienten in Remission mit 112 cm oder die gesunde Gruppe mit 150 cm. Dieses Ergebnis würde zu den Symptomen eines „akuten Schubs“ oder einer „aktiven“ Phase mit stärkeren Durchfällen und Schmerzen passen. Castiglione veröffentlichte 2001 Daten über einen langsameren oro-caecalen Transit bei Morbus Crohn - Patienten in Remission im Vergleich zu Gesunden. Da die Erkrankung bei neun Patienten im ileocaecalen Übergang diagnostiziert wurde, ist es von Interesse, die im oberen Dünndarm auftretenden Veränderungen zu diskutieren. Die Möglichkeit, dass diese Krankheit auch andere Darmanteile beeinflusst, die mit der endoskopischen Diagnostik nicht erfasst werden, sollte in Betracht gezogen werden. Auch Schepper et al. beschrieben 2008 diesen Sachverhalt. Dort zeigten sich selbst bei Colitis Ulcerosa - Patienten verlangsamte Passagezeiten ab dem Duodenum. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Rao und Read bereits 1990 und sind mit unseren Resultaten vergleichbar.

Die an akutem Durchfall Erkrankten zeigten tendenziell den längsten zurückgelegten Weg der Kapsel von 175 cm in der ersten Stunde nach Magenausgang, was den Erwartungen hinsichtlich derer Symptome entsprach.

Um die Entstehung solcher Wegstrecken zu interpretieren, muss berücksichtigt werden, dass die Dauer eines *MMC* – Zyklus von durchschnittlich 90 (Weißbrodt 1992) bis 200 Minuten (Dooley et al. 1992) schwankt, bevor ein neuer Komplex beginnt. Dies ist abhängig vom Entstehungsort der fortgeleiteten Phase III - Aktivität. Bei einer Weiterleitung vom „antralen“ Schrittmacher dauert ein Zyklus ca. 30 Minuten länger als bei einer „duodenalen“ Herkunft. Die verschiedenen Kontraktionsrhythmen richten sich nach aboral, können aber prinzipiell an allen Stellen des Darmes auftreten und ungleich lange Segmente betreffen. Die Hälfte der Ursprungsgebiete liegt im Magen (Luiking et al. 1998). Es wird angegeben, dass eine Strecke vom Duodenum zum Jejunum ca. 1,5 Stunden bis zum Abschluss der Kontraktionen in Anspruch nimmt (Weißbrodt 1992). Mit 150 cm in einer Stunde bei der gesunden Gruppe liegt diese Distanz weit über den Angaben von ca. 30 – 40 cm in 1,5 Stunden. Das würde bedeuten, dass ein *MMC* – Zyklus die Kapsel über eine größere Strecke transportiert, als die Potentiale sich aboral bewegen. Der Marker könnte einerseits beim Erfassen einer starken Kontraktion weitere Aktivitätssegmente übersprungen haben. Andererseits kann er von jeder *slow wave* stückweise vorwärts transportiert worden sein, die bisher nicht in die

aktiven Kontraktionen eingerechnet wurden und damit den längeren Weg begründen würden.

Es ist bekannt, dass besonders am Ende der Phase III oral gerichtete Bewegungen, verbunden mit einem Bikarbonat- und IgA- Reflux zum Schutz der Magenwand, auftreten (Björnsson und Abrahamson 1995, Dalenbäck et al. 1998). Die Möglichkeit, dass solche „mehrfach“ absolvierten Strecken wiederholt vom Programm aufgerechnet wurden, ist ausgeschlossen. Das *MagMa* kann aufgrund der Ausrichtungs- und Winkeländerungen erkennen, ob dieser Weg bereits in die Messung eingebracht wurde (Richert 2003). Ein systematischer Messfehler erklärt somit nicht die längeren Wege.

Allerdings erläuterte Spiller 2006 verminderte retrograde Bewegungen bei Patienten mit chronischen Durchfällen. Folglich wird ein schnellerer aboraler Transit mit dem Symptom „Durchfall“ hervorgerufen.

In dieser Studie konnte bei den Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung kein signifikant gesteigerter Weitertransport des Markers in der ersten Stunde nach Magenausgang im Vergleich zu Gesunden gemessen werden. Dies weist auf weitere wichtige Gründe für die Symptome der Patienten hin.

Bei der Untersuchung der beiden Streckenintervalle hinsichtlich der Passagezeit des Markers fiel eine signifikante Verlängerung bei der gesunden Gruppe von sieben Minuten im Intervall 1 auf dreizehn Minuten in Messabschnitt 2 auf. Auch die „aktiven“ M. Crohn – Patienten zeigten eine signifikant längere Passagezeit der Kapsel im Jejunum. In ähnlichen Messverfahren wurde beschrieben, dass das Duodenum weitaus schneller von Nahrung passiert wird als die übrigen Darmanteile (Guignet et al. 2006). Auch im Nüchternzustand ist eine schnellere Grundfrequenz bekannt (Lin et al. 2006). Dies würde die von uns gefundene kürzere Verweildauer der Kapsel im Duodenum bestätigen.

Bei den sich in Remission befindenden Morbus Crohn -, den Colitis Ulcerosa - und akuten Durchfallpatienten war dieser Unterschied nicht signifikant, was am ehesten bei den kleinen Patientengruppen anhand von einzelnen Ausreißern zu begründen ist.

5.6 Korrelationsanalysen

Um einen bereits vermuteten Zusammenhang zwischen dem prozentualen Zeitanteil der Peaks und der Durchwanderungszeit des Markers in den beiden definierten Streckenintervallen zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen nach Pearson und Spearman durchgeführt.

Diese zeigten in allen Gruppen im Duodenum einen starken negativen Zusammenhang bei einem

Korrelationskoeffizienten von $r = -1,0$ bis $-0,77$. Die Passagezeit ist um so kürzer, je mehr Zeit der Marker sich mit einer schnellen Geschwindigkeit von $\geq 0,2$ cm/s vorwärts bewegt.

Auch in Messabschnitt 2 traten bei den Gesunden und den Colitis Ulcerosa – Patienten ähnliche Ergebnisse auf.

In der Morbus Crohn - und infektiösen Durchfallgruppe konnte allerdings keine signifikante Korrelation im Leerdarm festgestellt werden. Dies könnte bei der akuten Diarrhoe erneut auf die Permeabilitätsveränderungen zurückgeführt werden. Wegen des vermehrten Wassereinstroms ins Lumen ist ein von Kontraktionen wenig abhängiger Abtransport der Kapsel wahrscheinlich. Weiterhin gab es viele sehr schnelle Bewegungen von $\geq 0,5$ cm/s, mit denen sich der Magnet unabhängig von ihrer Dauer in kurzer Zeit nach aboral bewegen kann.

Eine Begründung der Nicht-Korrelation der Morbus Crohn – Patienten würde sich im Befallsmuster der Krankheit finden. Wie bei einer Infektion stehen eventuell die Permeabilitätsstörungen im Vordergrund. Auch mikroskopisch auftretende Veränderungen in optisch nicht befallenen Darmabschnitten können die Motilität beeinflussen und ungerichtete Peaks hervorrufen.

Bei Betrachtung des Zusammenhanges zwischen der Anzahl der Peaks und der Passagezeit des Magneten, ergab sich bei den Probanden in Intervall 2 ein mittlerer linearer Zusammenhang mit $r_s = -0,53$. Je mehr einzelne Peaks auftreten, desto schneller wird der Marker über eine bestimmte Wegstrecke transportiert. Da diese Korrelation einmalig bestand, muss davon ausgegangen werden, dass vor allem die Dauer der Vorwärtsbewegung von Bedeutung ist. Es ist wichtig wie lange die Kapsel sich schnell nach aboral bewegt. Bei Veränderungen in der Entstehung und Häufigkeit von Spikepotentialen, kann es schwer sein, mit einer verlängerten Dauer oder großen Amplituden auf gleiche Zeitanteile zu kommen.

In der gesamten Morbus Crohn - Gruppe zeigte sich im Duodenum ein mittlerer positiver linearer Zusammenhang mit $r_p = 0,66$. Je mehr Peaks auftreten, desto länger verbleibt der Marker im Messintervall. Dies scheint ein Widerspruch zu sein. Wenn man jedoch bedenkt, dass viele Peaks zwar messbar, aber durch nicht effektive Kontraktionen hervorgerufen sind, eröffnet sich eine Erklärungsmöglichkeit. Aufgrund der krankhaft veränderten und verminderten ICC wird eine fehlgeleitete Peristaltik durch Kompensationsversuche mit immer neuen Spikepotentialen ausgeglichen.

5.7 Einfluss der Krankheitsaktivität bei Colitis Ulcerosa – Patienten

Weiterhin war interessant herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der aktuellen Krankheitsaktivität bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und der Verweildauer des Markers im Darm besteht.

Es ergab sich ausschließlich bei den Colitis Ulcerosa - Patienten im Duodenum ein starker negativer linearer Zusammenhang mit $r_p = -0,72$. Das stimmt mit den bestehenden Symptomen überein. Die Patienten klagen über Durchfall und Bauchschmerzen. Je aktiver die Erkrankung, desto kürzer ist die Passagezeit der Kapsel durch den Darm.

Einen Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und prozentualem Zeitanteil der Peaks von der Gesamtverweildauer des Markers präsentierte wiederholt die Colitis Ulcerosa – Gruppe in Messabschnitt 1. Es zeigte sich eine starke positive lineare Korrelation mit einem Koeffizienten von $r_s = 0,77$. Um so aktiver die Erkrankung, desto höher liegt der prozentuale Anteil der schnellen Bewegungen. Dies bietet eine Erklärung für die Ursache der Symptome aus Durchfall und evtl. auch Schmerzen. Denn wenn der prozentuale Zeitanteil der Peaks hoch ist, könnte es mehr Kontraktionen geben und der Messabschnitt wird von der Kapsel schneller durchwandert.

Dennoch ist die Colitis Ulcerosa auf den Dickdarm begrenzt und betrifft keine Dünndarmabschnitte. Bereits im Duodenum zeigten sich starke Korrelationen, die nicht mit zufälligen Werten begründet werden können. Es bestätigt sich der Verdacht, dass trotz der lokalen Begrenzung der Erkrankung auch andere Darmanteile von Veränderungen betroffen sind.

Auch in vergangenen Studien wurden vor allem bei der Colitis Ulcerosa Veränderungen der Kontraktilität an nicht betroffenen Darmanteilen veröffentlicht (Rao and Read 1990).

Da die Morbus Crohn - Patienten keinerlei Korrelationen mit ihrer Krankheitsaktivität präsentierten, stellt sich die Frage, ob dies an der Lokalisation der Erkrankung liegt. Sie befand sich bei neun von zehn Patienten im ileocaecalen Übergang. Dieser Bereich wurde mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht in die Messung einbezogen, weil er zu weit distal lag. Es wäre möglich, dass in dieser Erkrankungsgruppe besonders die direkt betroffenen Darmabschnitte verstärkt motorische Veränderungen zeigen.

Beide Patientengruppen nahmen zum Messzeitpunkt regelmäßig Medikamente ein, die ein nicht zu vernachlässigender Grund für falsch veränderte Ergebnisse darstellen könnten (Klaus et al. 1997).

5.8 Schlussfolgerungen

In vorhergehenden Studien wurde die Rolle der Motilität als Ursache der Symptome und Beschwerden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und akuten Diarrhoen diskutiert. Übereinstimmend mit neueren Erkenntnissen und unseren Ergebnissen steht die Motilität ebenso an einer wichtigen Stelle in der Ursachenfindung neben der Barriereveränderung und Entzündung der Darmschleimhaut. Dennoch dürfen diese beiden Modalitäten nicht voneinander getrennt werden, da sie in starker Abhängigkeit zueinander stehen. Porras et al. initiierten 2004 mit Hilfe von Indomethacin Entzündungen im Darm von Ratten. Dabei kam es zu Permeabilitätsänderungen mit erleichtertem Eintritt von Bakterien und schädlichen Substanzen, die eine Entzündung verursachten. Es zeigten sich bei einem Ungleichgewicht der Darmflorabesiedlung erhöhte Leukozytenwerte im Blut und eine verminderte motorische Aktivität wurde gemessen. Während einer Phase niedriger Entzündung und kaum Bakterienbefall wurde eine Hypermotilität charakterisiert. Sie äußerten die Vermutung, dass Entzündungszeichen eine Hypermotilität induzieren, um die Fehlbesiedlung der Bakterien zu eliminieren, da sich diese beiden Zustände regelmäßig ablösen. Auch Nieuwenhuijs et al. beschrieben 1998 die Dünndarmmotilität – besonders den *MMC* – als Regulator der natürlichen Bakterienbesiedlung zur Erhaltung des intraluminalen Gleichgewichts. Dort korrelierte die Dauer eines *MMC* – Zyklus positiv mit der bakteriellen Besiedlung im Darm. Eine Dämpfung der Motilität durch Morphine verursachte ein starkes Ungleichgewicht der Darmflora mit Überschreiten der Mukosa von Bakterien und Endotoxinen.

Die vorliegende Studie zeigte Veränderungen in der Motilität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder einem infektiösen Durchfall.

Die „aktiven“ Morbus Crohn – Patienten waren im Gesamten durch eine ungeordnete Motilität charakterisiert. Der *MMC* wird von der Krankheit beeinflusst und die einzelnen Spikepotentiale scheinen ungerichtet und ineffektiv zu sein.

Bei der Colitis Ulcerosa - Gruppe und den Morbus Crohn – Patienten in Remission lässt sich auf eine Beteiligung optisch nicht befallener Darmanteile schließen. Sie zeigen reduzierte Motilitätsmuster und Permeabilitätsveränderungen könnten in den Hintergrund treten.

Die akuten Durchfallpatienten präsentierten tendenziell ein Bild mit verstärktem Bewegungsmuster, was einen Aspekt in der physiologischen Eliminierung der Pathogene darstellt. Eine grundlegende Störung im Motilitätsablauf steht nicht im Vordergrund. Es sollte von einer Reaktion auf äußere Einflüsse gesprochen werden.

Das Symptom „Durchfall“ scheint in den untersuchten Erkrankungsgruppen eher distal zu entstehen. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Literatur.

Mit der Erkenntnis einer Störung der kontraktionsbildenden Ebenen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in der Kombination mit lokalen entzündlichen Veränderungen können die akuten und chronischen Symptome verstanden werden.

Letztlich konnten mit dem Magnetischen Markermonitoring viele verschiedene Bewegungseigenschaften analysiert werden. Erstmals wurden erkrankte Personen untersucht. Ein generelles Problem stellt die Variabilität zwischen den Individuen dar, wodurch eine genaue Unterscheidung zwischen „gesund“ oder „krank“ noch schwer fällt. Daher sollten weiterhin Untersuchungen erfolgen, um „Gesunde“ noch genauer zu definieren. Richtungsweisende Unterschiede in den analysierten Eigenschaften ohne Signifikanz sollten auf die geringen Patientenzahlen zurückgeführt werden.

Eine interessante Möglichkeit bietet sich auch in einer Kombination aus der Videokapselendoskopie mit dem MAGMA. Die zeitgleiche Darstellung von anatomischem Bild und zugehöriger Funktion würde einen interessanten Ansatz zur Diagnostik organischer und funktioneller Darmerkrankungen ermöglichen (Vu et al. 2008). Auch die simultane Gabe von radioaktiv markierter Nahrung könnte wichtige Aspekte zur digestiven Motilität liefern.

Die gezielte Medikamentenfreigabe durch Entmagnetisierung des Markers spielt in der Forschung bereits eine wichtige Rolle hinsichtlich der Pharmakotherapie von gastrointestinalen Erkrankungen. Um das Magnetische Markermonitoring noch angenehmer und physiologischer zu gestalten, sind ein Messstuhl und ein mobiles Gerät in Erprobung.

6 Literaturverzeichnis

- (1) **Andrä W**, Danan H, Kirmße W, Kramer HH, Saupe P, Schmieg R, Bellemann ME. 2000. A novel method for real-time magnetic marker monitoring in the gastrointestinal tract. *Phys. Med. Biol.* 45: 3081-3093.
- (2) **Ansari R**, Attari F, Razjouyan H, Etemadi A, Amjadi H, Merat S, Malekzadeh R. 2008. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 20: 46-50.
- (3) **Autschbach F**. Pathologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: *Thieme*, 110-115.
- (4) **Barman M**, Unold D, Shifley K, Amir E, Hung K, Bos N, Salzman N. 2008. Enteric Salmonellosis disrupts the Microbial Ecology of the Murine Gastrintestinal Tract. *Infection and Immunity*, Vol. 76, No. 3, p. 907-915.
- (5) **Barnert J**, Wienbeck M. 1996. Motilitätsstörungen im Verdauungstrakt. *Deutsches Ärzteblatt*, 93: A-176-185 [Heft 4].
- (6) **Belai A**, Boulos PB, Robson T, Burnstock G. 1997. Neurochemical coding in the small intestine of patients with Crohn's disease. *Gut*, 40: 767-774.
- (7) **Björnsson ES**, Abrahamsson H. 1995. Interdigestive gastroduodenal manometry in humans. Indication of duodenal phase III as a retroperistaltic pump. *Acta Physiol Scand*, 153: 221-30.
- (8) **Bonapace ES**, Maurer AH, Davidoff S, Krevsky B, Fisher RS, Parkman HP. 2000. Whole Gut Transit Scintigraphy in the Clinical Evaluation of Patients with Upper and Lower Gastrointestinal Symptoms. *Am J Gastroenterol*, 95: 2838-2847.
- (9) **Boyer JC**, Guitton C, Pignodel C, Cuq P, Moussu P, Pouderoux P, Christen MO, Balmes JL, Bali JP. 1997. Differential Responsiveness to Contractile Agents of Isolated Smooth Muscle Cells from Human Colons as a Function of Age and Inflammation. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 42, No. 11, pp. 2190-2196.

- (10) **Burns AJ**, Herbert TM, Ward SM, Sanders KM. 1997. Interstitial cells of Cajal in the guinea-pig gastrointestinal tract as revealed by c-Kit immunohistochemistry. *Cell Tissue Res* 290: 11-20.
- (11) **Camilleri M**, Bharucha AE, Di Lorenzo C, Hasler WL, Prather CM, Rao SS, Wald A. 2008. Review article: American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil*, 20: 1269-1282.
- (12) **Castiglione F**, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, Petrelli G, Amalfi G, Cozzolino A, Cuccaro I, Mazzacca G. 2001. Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*, 32: 274-5.
- (13) **Chelimsky G**, Chelimsky TC. 2003. Evaluation and Treatment of Autonomic Disorders of the Gastrointestinal Tract. *Seminars in Neurology*, 23: 453-458.
- (14) **Christofi FL**. 2008. Purinergic receptors and gastrointestinal secretomotor function. *Purinergic Signalling* 4: 213-236.
- (15) **Code CF**, Marlett JA. 1975. The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J. Physiol.*, 246, pp. 289-309.
- (16) **Conklin J**. 1992. Anatomy of the Neuromuscular Apparatur of the Gastrointestinal Tract. In: Anuras S, Hrsg. Motility disorders of the Gastrointestinal Tract - Principles and Practice. New York: Raven Press, 9-33.
- (17) **Corá LA**, Romeiro FG, Américo MF, Brandt Oliveira R, Baffa O, Stelzer M, De Arruda Miranda JR. 2006. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 27: 1-8.
- (18) **Coulie B**, Camilleri M, Bharucha AE, Sandborn WJ, Burton D. 2000. Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*, 15: 653-663.

- (19) **Dalenbäck J**, Abrahamson H, Björnson E, Fändriks L, Mattsson A, Olbe L, Svennerholm AM, Sjövall H. 1998. Human duodenogastric reflux, retroperistalsis, and MMC. *Am. J. Physiol.* 275 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 44): R762-R769.
- (20) **Dooley CP**, Di Lorenzo C, Valenzuela JE. 1992. Variability of Migrating Motor Complex in Humans. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 37, No. 5, pp. 723-728.
- (21) **Ducrotte P**, Koning E, Guillemot F, Guedon C, Lerebours E, Denis P, Colin R. 1989. Jejunal motility during cyclic total parenteral nutrition in patients with Crohn's disease. *Gut*, 30: 815-819.
- (22) **Emmrich J**. 2003. Labordiagnostik. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: *Thieme*, 97-100.
- (23) **Faas H**, Hebbard GS, Feinle C, Kunz P, Brasseur JG, Indreshkumar K, Dent J, Boesiger P, Thumshirn M, Fried M, Schwizer W. 2001. Pressure-geometry relationship in the antroduodenal region in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 281: G1214-1220.
- (24) **Farrokhyar F**, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ. 2006. Functional Gastrointestinal Disorders in Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Impact on Health. *Inflamm Bowel Dis*, 12: 38-46.
- (25) **Garcia-Casado J**, Martinez-de-Juan JL, Ponce JL. 2005. Noninvasive Measurement and Analysis of Intestinal Myoelectrical Activity Using Surface Electrodes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 52, No. 6, 983-991.
- (26) **Geboes K**, Collins S. 1998. Review: Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neurogastroenterol. Mot.* 10: 189-202.
- (27) **Giannella RA**, Formal SB, Dammin GJ, Collins H. 1973. Pathogenesis of Salmonellosis: Studies of fluid secretion, mucosal invasion and morphologic reaction in the rabbit ileum. *The Journal of Clinical Investigation*, 52: 441-453.
- (28) **Giannella RA**. 1979. Importance of the Intestinal Inflammatory Reaction in Salmonella-mediated Intestinal Secretion. *Infection and Immunity*, 23, p. 140-145.

- (29) **Göke M.** 2003. Klinik der Colitis Ulcerosa. Klinik. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: *Thieme*, 72-75.
- (30) **Graham TO**, Kandil HM. 2002. Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 31: 203-18.
- (31) **Grybäck P**, Jacobsson H, Blomquist L, Schnell PO, Hellström PM. 2002. Scintigraphy of the small intestine: a simplified standard for study of transit with reference to normal values. *Eur J Nucl Med*, 29: 39-45.
- (32) **Guignet R**, Bergonzelli G, Schlageter V, Turini M, Kucera P. 2006. Technical Note: Magnet Tracking: a new tool for *in vivo* studies of the rat gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil*, 18: 472-478.
- (33) **Haruma K**, Kusunoki H, Manabe N, Kamada T, Sato M, Ishii M, Shiotani A, Hata J. 2008. Real-Time Assessment of Gastroduodenal Motility by Ultrasonography. *Digestion*, 77: 48-51.
- (34) **Hellström PM**, Näslund E, Edholm T, Schmidt PT, Kristensen J, Theodorsson E, Holst JJ, Efendic S. 2008. GLP-1 suppresses gastrointestinal motility and inhibits the migrating motor complex in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 20: 649-659.
- (35) **Herfarth H.** 2003. Bildgebende Verfahren. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: *Thieme*, 123-127.
- (36) **Hocke M**, Schöne U, Richert H, Görnert P, Keller J, Layer P, Stallmach A. 2009. Every slow-wave impulse is associated with motor activity of the human stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296: 709-16.
- (37) **Hoffmann J**, Stichtenoth D, Hoffmann R. 2003. Therapie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: *Thieme*, 136-182.

- (38) **Husebye E.** 2002. Symptome und klinische Physiologie. In: Phillips S, Wingate D, Hrsg. Funktionelle Darmerkrankungen. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: *Hans Huber*, 279-303.
- (39) **INNOVENT e. V.** Technologieentwicklung. 2004. MAGMA Bedienungsanleitung. Jena.
- (40) **Janssens W**, Vandenbogaerde H, Caenepeel P, Janssens J, Vantrappen G. 1992. Relation between slow-wave frequency and spiking activity during the migrating myoelectric complex in dogs. *Pflugers Arch*, 421: 492-6.
- (41) **Kellow JE**, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL, Haddad AC. 1986. Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology*, 91: 386-95.
- (42) **Kim DY**, Myung SJ, Camilleri M. 2000. Novel Testing of Human Gastric Motor and Sensory Functions: Rationale, Methods, and Potential Applications in Clinical Practice. *Am J Gastroenterol*, 95: 3365-3373.
- (43) **Klaus A**, Weiss H, Klima G, Margreiter R, Pernthaler H. 1997. Cyclosporine causes an Increase of Contractile Activity in Rat Small Bowel. *Transplantation Proceedings*, 29: 1801.
- (44) **Klein W**, Tromm A, Griga T, Fricke H, Folwaczny C, Hocke M, Eitner K, Marx M, Duerig N, Epplen JT. 2002. A polymorphism in the IL11 gene is associated with ulcerative colitis. *Genes and Immunity*, 3: 494-496.
- (45) **Klein W**, Tromm A, Griga T, Fricke H, Folwaczny C, Hocke M, Eitner K, Marx M, Duerig N, Epplen JT. 2001. Interleukin-4 and interleukin-4 receptor gene polymorphisms in inflammatory bowel diseases. *Genes and Immunity*, 2: 287-289.
- (46) **Koch K.** 1993. Stomach. In: Schuster M, Hrsg. Atlas of Gastrointestinal Motility in health and disease. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo: *William & Wilkins*, 158-166.
- (47) **Kohno N**, Nomura M, Okamoto H, Kaji M, Ito S. 2006. The use of electrogastrography and external ultrasonography to evaluate gastric motility in Crohn's disease. *J. Med. Invest.* 53: 277-284.

- (48) **Kusunoki H**, Haruma K, Hata J, Tani H, Okamoto E, Sumii K, Kajiyama G. 2000. Real-time ultrasonographic assessment of antroduodenal motility after ingestion of solid and liquid meals by patients with functional dyspepsia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15: 1022-1027.
- (49) **Lammers WJEP**. 2005. Spatial and temporal coupling between slow waves and pendular contractions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 289: G898-G903.
- (50) **Lammers WJEP**, Stephan B. 2007. Origin and propagation of individual slow waves along the intact feline small intestine. *Exp Physiol* 93.3 pp 334-346.
- (51) **Lin AS**, Buist ML, Cheng LK, Smith NP, Pullan AJ. 2006. Computational Simulations of the Human Magneto- and Electroenterogram. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 34, No. 8, pp. 1322-1331.
- (52) **Luiking YC**, Van der Reijden AC, Van Berge Henegouwen GP, Akkermans LMA. 1998. Migrating motor complex cycle duration is determined by gastric or duodenal origin of phase III. *Am. J. Physiol.* 275 (Gastrointest. Liver Physiol. 38): G1246-G1251.
- (53) **Malagelada C**, De Iorio F, Azpiroz F, Accarino A, Segui S, Radeva P, Malagelada JR. 2008. New Insight Into Intestinal Motor Function via Noninvasive Endoluminal Image Analysis. *Gastroenterology*, 135: 1155-1162.
- (54) **Martinez-de-Juan JL**, Saiz J, Meseguer M, Ponce JL. 2000. Small bowel motility: relationship between smooth muscle contraction and electroenterogram signal. *Medical Engineering & Physics* 22 189-199.
- (55) **Miller MA**, Parkman HP, Urbain JLC, Brown KL, Donahue DJ, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS. 1997. Comparison of Scintigraphy and Lactulose Breath Hydrogen Test for Assessment of Orocecal Transit: Lactulose Accelerates Small Bowel Transit. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 42, No. 1, pp. 10-18.
- (56) **Nayar M**, Rhodes JM. 2004. Management of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*, 80: 206-213.

- (57) **Nieuwenhuijs VB**, Verheem A, Van Duijvenbode-Beumer H, Visser MR, Verhoef J, Gooszen HG, Akkermans LMA. 1998. The Role of Interdigestive Small Bowel Motility in the Regulation of Gut Microflora, Bacterial Overgrowth, and Bacterial Translocation in Rats. *Annals of surgery*, Vol. 228, No. 2, 188-193.
- (58) **Ohama T**, Hori M, Fujisawa M, Kiyosue M, Hashimoto M, Ikenoue Y, Jinno Y, Miwa H, Matsumoto T, Murata T, Ozaki H. 2008. Downregulation of CPI-17 contributes to dysfunctional motility in chronic intestinal inflammation model mice and ulcerative colitis patients. *J Gastroenterol*, 43: 858-865.
- (59) **Ohama T**, Hori M, Ozaki H. 2007. Mechanism of abnormal intestinal motility in inflammatory bowel disease: how smooth muscle contraction is reduced? *J. Smooth Muscle Res.* 43: 43-54.
- (60) **Parkman HP**, Miller MA, Fisher RS. 1995. Role of Nuclear Medicine in Evaluating Patients with Suspected Gastrointestinal Motility Disorders. *Seminars in Nuclear Medicine*, Vol XXV, No 4: pp 289-305.
- (61) **Peach S**, Lock MR, Katz D, Todd IP, Tabaqchali S. 1978. Mucosal-associated bacterial flora of the intestine in patients with Crohn's disease and in a control group. *Gut*, 19: 1034-1042.
- (62) **De Ponti F**, Bonabello A, D'Angelo L, Frigo GM, Crema A. 1988. Quantitative analysis of intestinal electrical spike activity by a new computerized method. *Int J Biomed Comput*, 22: 51-64.
- (63) **Porcher C**, Baldo M, Henry M, Orsoni P, Julé Y, Ward SM. 2002. Deficiency of Interstitial Cells of Cajal in the Small Intestine of Patients with Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*, 97: 118-125.
- (64) **Porrás M**, Martín MT, Soler M, Vergara P. 2004. Intestinal motor disorders associated with cyclical bacterial overgrowth in a rat model of enteritis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 287: G58-G64.

- (65) **Raible A**, Graepler F. 2003. Endoskopie. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: *Thieme*, 102-109.
- (66) **Rao SSC**, Read NW. 1990. Gastrointestinal Motility in Patients with Ulcerative Colitis. *Scand J Gastroenterol*, 25: 22-28.
- (67) **Reddy SN**, Bazzocchi G, Chan S, Akashi K, Villanueva-Meyer J, Yanni G, Mena I, Snape WJ Jr. 1991. Colonic motility and transit in health and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 101: 1289-97.
- (68) **Reeves-Darby VG**, Turner JA, Prasad R, Chopra AK, Chary P, Clench MH, Peterson JW, Mathias JR. 1995. Effect of cloned Salmonella typhimurium enterotoxin on rabbit intestinal motility. *FEMS Microbiol Lett*, 134: 239-44.
- (69) **Reinshagen M**. 2003. Klinik des Morbus Crohn. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: *Thieme*, 58-65.
- (70) **Rexroth G**. 2005. Physiologische Grundlagen - Enterales Nervensystem und Motilität. In: Rexroth G, Hrsg. Gastroenterologie. Berlin, Göttingen, Toronto, Seattle: *Hans Huber*, 4-5.
- (71) **Rich A**, Hanani M, Ermilov G, Malysz J, Belzer V, Szurszewski JH, Farrugia G. 2002. Physiological study of interstitial cells of Cajal identified by vital staining. *Neurogastroenterol. Mot.* 14: 189-196.
- (72) **Richert H**. 2003. Entwicklung eines magnetischen 3-D-Monitoringsystems am Beispiel der nichtinvasiven Untersuchung des menschlichen Gastro-Intestinal-Traktes [*Dissertation*]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität
- (73) **Richert H**. 2009. Magnetoresistive Sensors and Magnetic Systems [*Symposium*]. Wetzlar
- (74) **Richert H**, Kosch O, Görnert P. 2007. Magnetic Monitoring as a Diagnostic Method for Investigating Motility in the Human Digestive System. In: Andrä W, Nowak H, Hrsg. Magnetism in Medicine: A Handbook. Weinheim: *Wiley-VCH GmbH&Co*, 481-498.

- (75) **Rispo A**, Imbriaco M, Celentano L, Cozzolino A, Camera L, Mainenti PP, Manguso F, Sabbatini F, D'Amico P, Castiglione F. 2005. Noninvasive Diagnosis of Small Bowel Crohn's Disease: Combined Use of Bowel Sonography and Tc-99m-HMPAO Leukocyte Scintigraphy. *Inflamm Bowel Dis*, 11: 376-382.
- (76) **Rogler G**. 2003. Klassifikation, Indizes, Aktivitätsbeurteilung. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: *Thieme*, 129-134.
- (77) **Rumessen JJ**, Thuneberg L. 1996. Pacemaker cells in the gastrointestinal tract: interstitial cells of Cajal. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 216: 82-94.
- (78) **Sarna SK**. 1985. Cyclic motor activity; migrating motor complex. *Gastroenterology*, 89: 894-913.
- (79) **Sartor RB**. 1995. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol clin North Am*, 24: 475-507.
- (80) **Van Schelven LJ**, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LMA. 2002. Automated, quantitative analysis of interdigestive small intestinal myoelectric activity in rats. *Neurogastroenterol. Mot.* 14: 15-23.
- (81) **Schepper HU**, De Man JG, Moreels TG, Pelckmans PA, De Winter B. 2008. Review article: gastrointestinal sensory and motor disturbances in inflammatory bowel disease – clinical relevance and pathophysiological mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther* 27: 621-637.
- (82) **Schiller C**, Fröhlich CP, Giessmann T, Siegmund W, Mönnikes H, Hosten N, Weitschies W. 2005. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*, 22: 971-979.
- (83) **Schippers E**. 1997. Dünndarmmotilitätsstörungen – Physiologische Grundlagen. In: Fuchs K-H, Stein HJ, Thiede A, Hrsg. Gastrointestinale Funktionsstörungen. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio: *Springer*, 752-763.

- (84) **Schnoor J**, Unger JK, Hofeditz A, Bode B, Rossaint R, Silny J. 2006. Duodenal motility is not affected during duodenotomy in pigs. *Acta Vet Hung*, 54: 251-61.
- (85) **Schöne U**. 2008. Paradigmenwechsel in der Magenphysiologie: Jede „slow-wave“ Depolarisation zieht eine Muskelkontraktion nach sich [*Dissertation*]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- (86) **Scott SM**, Knowles CH, Wang D, Yazaki E, Picon L, Wingate DL, Lindberg G. 2006. The nocturnal jejunal migrating motor complex: defining normal ranges by study of 51 healthy adult volunteers and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*, 18: 927-935.
- (87) **Shafik A**, El-Sibai O, Ahmed A. 2001. Study of the mechanism underlying the difference in motility between the large and small intestine: the „single“ and „multiple“ pacemaker theory. *Front Biosci*, 6: B1-5.
- (88) **Sjölund K**, Schaffalitzky de Muckadell OB, Fahrenkrug J, Hakanson R, Peterson BG, Sundler F. 1983. Peptide-containing nerve fibres in the gut wall in Crohn´s disease. *Gut*, 24: 724-733.
- (89) **Spiller R**. 2006. Review article: Role of motility in chronic diarrhoea. *Neurogastroenterol Motil*, 18: 1045-1055.
- (90) **Stanghellini V**, Cogliandro R, Cogliandro L, De Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. 2000. Clinical use of manometry for the diagnosis of intestinal motor abnormalities. *Digest Liver Dis*, 32: 532-42.
- (91) **Stam R**, Kroese ABA, Croiset G, Wiegant VM, Akkermans LM. 1995. Computer Analysis of the Migrating Motility Complex of th Small Intestine Recorded in Freely Moving Rats. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 33: 129-136.
- (92) **Stathopoulos E**, Schlageter V, Meyrat B, De Ribaupierre Y, Kucera P. 2005. Magnetic pill tracking: a novel non-invasive tool for investigation of human digestive motility. *Neurogastroenterol Motil*, 17: 148-154.
- (93) **Stephen J**, Wallis TS, Starkey WG, Candy DC, Osbone MP, Haddon S. 1985. Salmonellosis: in retrospect and prospect. *Ciba Found Symp*, 112: 175-92.

- (94) **Summers R**, Soffer E. 1992. Evaluation of Intestinal Motility. In: Anuras S, Hrsg. Motility disorders of the Gastrointestinal Tract - Principles and Practice. New York: *Raven Press*, 103-109.
- (95) **Szurszewski JH**. 1998. A 100-year perspective on gastrointestinal motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* , 274: 447-453.
- (96) **Thompson DG**, Wingate DL. 1988. Effects of osmoreceptor stimulation on duodenal motor activity. *Gut*, 29: 173-180.
- (97) **Thomson ABR**, Keelan M, Thiesen A, Clandinin MT, Ropeleski M, Wild GE. 2001. Small Bowel Review. Normal Physiology Part 2. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 46, No. 12, pp. 2588-2607.
- (98) **Urayama S**, Chang EB. 1997. Basic Science Review: Mechanisms and Treatment of Diarrhea in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases* 3: 114-131
- (99) **Vanderwinden JM**, Rumessen JJ. 1999. Interstitial Cells of Cajal in Human Gut and Gastrointestinal Disease. *Microscopy research and technique* 47: 344-360
- (100) **Vantrappen G**, Janssens J, Hellemans J, Ghoo Y. 1977. The Interdigestive Motor Complex of Normal Subjects and Patients with Bacterial Overgrowth of the Small Intestine. *The Journal of Clinical Investigation* Vol. 59, 1158-1166.
- (101) **Vu H**, Echigo T, Sagawa R, Yagi K, Shiba M, Higuchi K, Arakawa T, Yagi Y. 2008. Detection of contractions in adaptive transit time of the small bowel from wireless capsule endoscopy videos. *Comp. Biol. Med.* doi: 10.1016
- (102) **Wang Z**, Chen JDZ. 2001. Blind Separation of Slow Waves and Spikes from Gastrointestinal Myoelectrical Recordings. *IEEE Transactions on information technology in biomedicine*, Vol. 5, No. 2, S 1089-7771 (01) 01717-4.
- (103) **Wang L**, Zhou L, Tian R. 2002. Role of area postrema of medulla oblongata in the regulation of canine interdigestive migrating motor complex. *Chin Med J*, 115: 384-8.
- (104) **Weisbrodt N**. 1974. Electrical and Contractile Activities of the Small Intestine of the Cat. *Digestive Diseases*, Vol. 19, No. 2.

- (105) **Weisbrodt N.** 1992. The Regulation of the Gastrointestinal Motility. In: Anuras S, Hrsg. Motility disorders of the Gastrointestinal Tract - Principles and Practice. New York: *Raven Press*, 41-43.
- (106) **Weitschies W**, Kosch O, Mönnikes H, Trahms L. 2005. Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57: 1210-1222.
- (107) **Weitschies W**, Karaus M, Cordini D, Trahms L, Breitzkreutz J, Semmler W. 2001. Magnetic marker monitoring of disintegrating capsules. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 13: 411-416.
- (108) **Weitschies W**, Kötitz R, Cordini D, Trahms L. 1997. High-Resolution Monitoring of the Gastrointestinal Transit of a Magnetically Marked Capsule. *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 86, No. 11, 1218-1222.
- (109) **Wingate D.** 1989. Motility disorders of the small intestine in functional intestinal disorders. *Presse Med*, 18: 290-3.
- (110) **Wingate D**, 1993. Small Intestine. In: Schuster M, Hrsg. Atlas of Gastrointestinal Motility in health and disease. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo: *William & Wilkins*, 177-200.
- (111) **Wingate D**, Phillips S. 2002. Funktionelle Anatomie und Physiologie. In: Phillips S, Wingate D, Hrsg. Funktionelle Darmerkrankungen. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: *Hans Huber*, 16-32.
- (112) **Ye Y**, Garcia-Casado J, Martinez-de-Juan JL, Guardiola JL, Ponce JL. 2006. Identification of the Slow Wave of Bowel Myoelectrical Surface Recording by Empirical Mode Decomposition. 28th *IEEE EMBS Annual International Conference*, 6165-6168 [Proceeding], New York City.

7 Anhang

7.1 Aktivitätsindizes der Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Crohn's Disease Activity Index nach Best (CDAI) für Morbus Crohn

1	Anzahl der weichen Stühle in der letzten Woche	x 2 =
2	Grad der Bauchschmerzen (Summe über eine Woche) keine = 0, leichte = 1, mäßige = 2, starke = 3	x 5 =
3	Allgemeinbefinden (Summe über eine Woche) gut = 0, nicht ganz gut = 1, schlecht = 2, unerträglich = 4	x 7 =
4	Andere mit Morbus Crohn assoziierte Symptome <ul style="list-style-type: none">• Gelenkschmerzen, Arthritis = 1• Erythema nodosum = 1• Pyoderma gangraenosum = 1• Stomatitis aphthosa = 1• Iritis, Uveitis = 1• Analfissur, -fisteln = 1• andere Fisteln = 1• Abszesse = 1• Temperaturen > 37,5°C in der letzten Woche = 1	
	Summe der zutreffenden Punkte	x 20 =
5	Symptomatische Durchfallbehandlung nein = 0, ja = 1	x 30 =
6	Palpable Resistenz im Abdomen nein = 0, fraglich = 20, sicher = 30	x 1 =
7	Hämatokrit <ul style="list-style-type: none">• Frauen: 42• Männer: 47	x 6 =
8	Gewicht (100-[Gewicht x 100/Standardgewicht])	x 100 =
		Summe =

Interpretation:

> 300 Punkte = schwerer akuter Schub

> 150 Punkte = aktive Erkrankung

< 150 Punkte = ruhende Erkrankung

Clinical Activity Index nach Rachmilewitz (CAI) für Colitis Ulcerosa

1	Anzahl der Stühle pro Woche	
	• < 18	0
	• 18-35	1
	• 36-60	2
	• > 60	3
2	Blut im oder auf dem Stuhl (wöchentlicher Durchschnitt)	
	• keines	0
	• wenig	2
	• viel	4
3	Allgemeinbefinden	
	• gut	0
	• beeinträchtigt	1
	• schlecht	2
	• sehr schlecht	3
4	Bauchschmerzen	
	• keine	0
	• leichte	1
	• mäßige	2
	• starke	3
5	Temperatur/ Fieber infolge der Kolitis (°C)	
	• 37-38	0
	• > 38	3
6	Extraintestinale Manifestationen	
	• Iritis	3
	• Erythema nodosum	3
	• Arthritis	3
7	Laborbefunde	
	• BSG > 50 mm in der ersten Stunde	1
	• BSG > 100 mm in der ersten Stunde	2
	• Hb < 10,0 g/l	4
		Summe

Interpretation:

> 4 Punkte = akuter Schub

7.2 Danksagung

Für die Übergabe des Promotionsthemas möchte ich Herrn Prof. Dr. med. A. Stallmach danken. Ich habe mich stets gut betreut gefühlt und erhielt immer zeitnah logische Kritik und wertvolle Ideen.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. habil. M. Hocke für die unkomplizierte Umsetzung der Untersuchungen sowie die äußerst hilfreiche Strukturierung und Planung der Datenauswertung.

Frau Dr. U. Schöne möchte ich herzlich danken für die sehr nette Einführung in die Thematik. Ohne sie hätte ich einen schwierigen Start gehabt.

Für die Patientenrekrutierung danke ich besonders Herrn Dr. C. Schmidt, da er in seiner Sprechstunde immer die Studie berücksichtigte und somit schnelle Patientenkontakte garantierte.

Des weiteren gilt mein Dank den Schwestern der zugehörigen gastroenterologischen Ambulanz sowie der Endoskopieabteilung für die freundliche Hilfe bei der Patientensuche und Raumreservierung.

Vielen Dank an Herrn Dr. H. Richert und Herrn Dipl.-Ing. S. Wangemann für die geduldige Hilfe bei technischen Fragen und Computerproblemen. Ihr unermüdliches Interesse begründete eine angenehme Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich Frau F. Langlotz für das äußerst nötige kritische Korrekturlesen sowie meinen Freunden und meinem Freund S. Haubner für die geduldige Unterstützung herzlich danken.

Letztlich danke ich natürlich sehr den Probanden und Patienten für Ihre Experimentierfreudigkeit und Zeit.

7.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Silke Pätzold, geb. am 28.10.1983, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. A. Stallmach, PD Dr. M. Hocke, Dr. H. Richert, Dipl.-Ing. S. Wangemann, Dr. C. Schmidt,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 18.05.2010

S. Pätzold

7.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Silke Pätzold
Geburtsdaten 28. Oktober 1983 in Meerane
Wohnort 04626 Dobitschen,
Bahnhofstraße 1

Schul Ausbildung

08/ 1994 – 06/ 2002 Pestalozzi-Gymnasium Meerane
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Freiwilliges Soziales Jahr

09/ 2002 – 12/ 2002 Gerontopsychiatrie Meerane

Studium

01/ 2003 – 07/ 2008 Vorklinisches und Klinisches Studium an der Universität Jena
08/ 2008 – 07/ 2009 Praktisches Jahr
12/ 2009 Abschluss des Studiums

Praktische Erfahrung

08/ 2006 – 04/ 2008 Famulaturen
Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Glauchau
Endoskopische Abteilung des Universitätsklinikum Jena
Dr. med. R. Haubner, Praxis für Allgemeinmedizin in Plauen
Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Jena

08/ 2008 – 07/ 2009 Praktischen Jahr
Chirurgie, Helios Klinikum Erfurt, AVC
Dermatologie, Universitätsklinikum Jena
Innere Medizin, SRH Waldklinikum Gera, Kardiologie

seit 01/ 2010 Beginn der Ausbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin
im Klinikum Altenburger Land GmbH

Kenntnisse

Sprachen gute Kenntnisse in Englisch und Latein
EDV MS-Office, GraphPad InStat, SAP, MCS-Isynet, Prosignt